

**Die Entwicklung der thorakoskopischen Thymektomie -
Klinische und experimentelle Untersuchungen**

H a b i l i t a t i o n s s c h r i f t
zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach

C h i r u r g i e

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt – Universität zu Berlin

von

Herrn Dr. med. Jens-Carsten Rückert
geboren am 09.09.1959 in Berlin

Präsident: Herr Prof. Dr. rer. nat. J. Mlynek

Dekan: Herr Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

eingereicht am: 11. Februar 2003

öffentlich-wissenschaftlicher Vortrag am: 23. Oktober 2003.

Gutachter: 1. Prof. Dr. K.-W. Jauch

2. Prof. Dr. J. R. Izbicki

*"The patient is the center of the medical universe around which all our work
revolves and towards which all our efforts tend."*

John B. Murphy 1857-1916

Meiner Familie in großer Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1. Einleitung und Problemstellung	6
1.1 Die Chirurgie des Thymus	6
1.1.1 Historisches	7
1.1.2 Aktueller Stand	11
1.1.3 Formen der Thymektomie	13
1.2 Der thorakoskopische Zugang zum Thymus	15
1.2.1 Die operative Thorakoskopie	15
1.2.2 Besonderheiten der Myasthenie – Anforderungen an die Operation	16
1.2.3 Die Kontroverse über den optimalen Zugangsweg zur Thymektomie	17
1.3 Möglichkeiten der Beurteilung des neuen Operationsverfahrens	18
 2. Zielstellung der Arbeit	 19
 3. Material und Methoden	 21
3.1 Retrospektive Analyse der Ergebnisse nach Thymektomie an der Chirurgischen Klinik der Charité 1983 – 1998	21
3.2 Entwicklung der neuen Operationstechnik der thorakoskopischen Thymektomie	22
3.2.1 Erfahrungen der konventionellen Thymektomie	22
3.2.2 Voraussetzungen durch die operative Thorakoskopie	22
3.2.3. Konzept der thorakoskopischen Thymektomie	22
3.2.3.1 Der Zugang	22
3.2.3.2 Das Ausmaß der Resektion	23
3.2.3.3 Anatomische Studie zur Technik der thorakoskopischen Thymektomie	23
3.2.3.4 Perioperatives Management bei thorakoskopischer Thymektomie	26
3.3 Prospektive klinische Studie zur Operationstechnik und den Ergebnissen der thorakoskopischen Thymektomie	26
3.3.1 Studiendesign und Zielstellung	26
3.3.1.1 Zielkriterien	27
3.3.2 Patienten	27
3.3.2.1 Einschlußkriterien	27

	<u>Seite</u>
3.3.2.2	Ausschlußkriterien 27
3.3.2.3	Präoperative Diagnostik 28
3.3.2.4	Operationsverfahren 28
3.3.2.5	Postoperatives Management 28
3.3.2.6	Morbidität / Komplikationen 29
3.3.2.7	Laborparameter zum Vergleich der Invasivität von tThx und sThx 29
3.3.3	Datenanalyse 31
3.3.3.1	Statistik 31
3.4	Prospektiv-randomisierte Studie zum Vergleich der Atemfunktion nach thorakoskopischer Thymektomie und Thymektomie durch mediane Sternotomie 31
3.4.1	Hypothesen, Endpunkte und Fallzahlschätzung 31
3.4.2	Studiendesign 32
3.4.3	Operationstechnik 32
3.4.4	Postoperative Lungenfunktion und Analgesie 33
3.4.5	Statistische Analyse 34
3.5	Matched-pair Analyse zum Vergleich von 3 verschiedenen Techniken zur Thymektomie 34
3.5.1	Chirurgische Technik 34
3.5.2	Morbidität 35
3.5.3	Statistik 35
4.	Ergebnisse 36
4.1	Retrospektive Analyse der Ergebnisse der Thymektomie an der Chirurgischen Klinik der Charité 1983 – 1998 36
4.2	Entwicklung der neuen Technik der thorakoskopischen Thymektomie 39
4.2.1	Anatomische Studie zur Technik der thorakoskopischen Thymektomie 39
4.2.1.1	Chirurgische Technik 39
4.2.1.2	Radikalität 40
4.2.1.3	Links- oder rechtsseitiger Zugang 44
4.2.2	Technik der thorakoskopischen Thymektomie 45

	<u>Seite</u>
4.3	Prospektive klinische Studie zur Operationstechnik und den Ergebnissen der thorakoskopischen Thymektomie
	54
4.4	Prospektiv-randomisierte Studie zum Vergleich der Atemfunktion nach thorakoskopischer Thymektomie und Thymektomie durch mediane Sternotomie
	80
4.5	Matched-pair Analyse zum Vergleich von 3 verschiedenen Techniken der Thymektomie
	86
5.	Diskussion
	90
5.1	Retrospektive Studie der Thymektomie bei Myasthenia gravis
	91
5.2	Die neue Operationstechnik der thorakoskopischen Thymektomie
	95
5.2.1	Anatomische Studie zur Technik der thorakoskopischen Thymektomie
	95
5.2.2	Technik der thorakoskopischen Thymektomie
	98
5.3	Prospektive klinische Studie zur Operationstechnik und den Ergebnissen der thorakoskopischen Thymektomie
	102
5.4	Prospektiv-randomisierte Studie zum Vergleich der Atemfunktion nach thorakoskopischer Thymektomie und Thymektomie durch mediane Sternotomie
	115
5.5	Matched-pair Analyse zum Vergleich von 3 verschiedenen Techniken zur Thymektomie
	117
6.	Schlußfolgerungen
	119
7.	Zusammenfassung
	121
8.	Literaturverzeichnis
	123
	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen
	141
	Parameterliste
	143
	Eidesstattliche Versicherung
	147
	Danksagung
	148

1. Einleitung und Problemstellung

1.1 Die Chirurgie des Thymus

Der Thymus besitzt in einer frühen Periode des menschlichen Lebens eine zentrale Rolle in der Entwicklung des Immunsystems [184,186]. Der relevante Zeitraum liegt in der perinatalen und der früh-postnatalen Periode sowie im Kindesalter [51,98,172]. Obwohl keine nachteiligen Folgen einer Thymektomie (Thx) im Kindesalter berichtet wurden, ist es empfehlenswert, eine Thx bis zur Pubertät zu verschieben, weil eben die nachgewiesene Rolle des Thymus in der Entwicklung des Immunsystems besteht [61,283]. Bezüglich der weiteren Funktionen des Thymus im Laufe des Lebens sind noch immer nicht alle Fragen geklärt. Friedleben (1858) wird die erste, im Tierversuch gewonnene Erkenntnis zugeschrieben, daß eine Thx im Erwachsenenalter ohne Schaden möglich ist [71]. Die Diskussion um immunologische Langzeitfolgen der Thx bei MG ist jedoch nicht abgeschlossen [77,270,282]. Die Involution des Organs nach der Pubertät ist mit einer Verminderung der intrinsischen Funktion der epithelialen Thymuszellen verbunden [94,95,125,276]. Jedoch bleiben alle Komponenten des Thymus im Normalfall bis in das hohe Alter erhalten [293]. Tatsächlich scheint der Thymus in bestimmten physiologischen, unphysiologischen und pathologischen Situationen jederzeit reaktivierbar zu sein [283]. Es gibt genau definierte Erkrankungen, bei denen der Thymus eine zentrale Rolle spielt. Pathologische und immunologische Studien unterstützen diese These für die Pathogenese einer Autoimmunerkrankung mit abnormer, meist erworbener Ermüdbarkeit der Muskulatur, der Myasthenia gravis (MG) [234,316,343]. Der Thymus ist maßgeblich für die Auslösung der autoimmunen Reaktion bei der MG [32,173]. Die wichtigste Gruppe der Tumoren des Thymus stellen die Thymome dar. Der Häufigkeit nach dominieren diese vom epithelialen Anteil des Thymus ausgehenden Geschwülste mit einer Inzidenz von 50% unter den Tumoren des vorderen Mediastinums und 20-26% aller Mediastinaltumoren [200,285,346]. Eine neue, kürzlich von der WHO inaugurierte Klassifikation dieser Thymustumoren vereinheitlicht alle historischen, heterogenen Klassifikationssysteme [44,171,201,214,215,253,254]. Absolut notwendig ist die vollständige Entfernung des Thymus, eine komplette Thx, bei Tumoren des Thymus. Unabhängig davon, ob zusätzlich ein Thymustumor besteht, stellt die MG eine Hauptindikation zur Thx dar. Eine Thx im Kindesalter wegen MG hat anscheinend einen geringeren Einfluß auf die Besserung der MG als die Thx bei später auftretender MG [61]. Eine Thx auch bei älteren Patienten mit MG wurde in selektiven Studien für sinnvoll erachtet [193,216,217,289,302], obwohl historisch teilweise eine Unsicherheit bezüglich der Thymuspersistenz bei Patienten mit MG, die älter als 60 Jahre waren, geäußert wurde [235,236].

Die anatomische Lokalisation des Thymus ist das vordere Mediastinum. Retrosternal auf dem Perikard und vor den großen aufsteigenden arteriellen Gefäßen sowie dem venösen Konfluens und der Vena cava superior liegen regelhaft die zwei Hauptlappen der Thymusdrüse. Zunehmende Beachtung hat im

Verlauf der historischen Entwicklung der Thymuschirurgie die Tatsache gefunden, daß die gesamte Ausdehnung des Thymus mit potentiell aberranten Anteilen nicht makroskopisch erkennbar ist [9,107,178]. Somit hat der strategische Ansatz einer kompletten Thymektomie die möglichen Lokalisationen ektopen Thymusgewebes zu berücksichtigen [107,109]. Orientierend ist dieses Einzugsgebiet durch folgende Grenzen definiert: Kranial die Schilddrüse, anterior das Sternum, dorsal den prätrachealen Raum, die großen Gefäße und das Perikard, kaudal das Zwerchfell und jeweils lateral den Verlauf des Nervus phrenicus. Eine operative Therapie an der Thymusdrüse vorzunehmen bedeutet in den meisten Fällen eine Resektion des gesamten Thymus. Historisch spielte der postulierte Zusammenhang zwischen einer Atemnot bis zur Erstickung im Kindesalter und dem Vorliegen einer Thymushyperplasie oder -hypertrophie eine große Rolle für die Anfänge der Thymuschirurgie (vgl. 1.1.1). Das heutige Spektrum der Entfernung der Thymusdrüse umfaßt absolute und relative Indikationen. Die wichtigste absolute Operationsindikation ist bei Tumoren des Thymus gegeben. Die andere Hauptindikation für eine komplette Thx ist in den meisten Fällen einer MG gegeben. Die Prävalenz der in allen Altersgruppen und bei allen Rassen bekannten Erkrankung liegt bei 4,4-15/100.000 [147,251]. Verschiedene epidemiologische Studien großer Kollektive mit klar definiertem Krankengut bestätigen dies und geben eine alters- und geschlechtsabhängige Inzidenz von 0,2-0,5/100.000 Einwohner und Jahr an [36,96,218,237]. Die wichtigste ätiologische Form ist die erworbene autoimmun bedingte MG. Es besteht eine bimodale Häufigkeitsverteilung. In der zweiten und dritten Lebensdekade erkranken Frauen häufiger, in der fünften und sechsten Dekade dagegen Männer. Das Ziel der Thx ist dabei die kausale Therapie der MG (vgl. 1.1.2). Keiner der anderen Bestandteile der komplexen Therapie der MG kann diesen Anspruch haben [250,306]. Das in dieser Arbeit beschriebene neue Operationsverfahren zur Thx ist ursprünglich ausschließlich für die MG ohne Thymom entwickelt worden (vgl. 1.1.2 und 1.2.1). Von Anfang an wurde jedoch auch die Möglichkeit einer thorakoskopischen Thx (tThx) für ausgewählte Fälle kleiner Thymome diskutiert [149]. Der Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen ist durch folgende epidemiologische Daten belegt: Während 15% bis 30% aller MG-Patienten zusätzlich ein Thymom haben, sind andererseits bis zu 50% aller Fälle eines Thymoms von einer MG begleitet [228,231].

1.1.1 Historisches

Die Entdeckung der Thymusdrüse beim Menschen wird Rufus von Ephesus (98-117 u.Z.) zugeschrieben, der sie zusammen mit den bis dahin nicht erwähnten Parotis-, Axillar-, Inguinal- und Mesenterialdrüsen auflistete (Galen, Tab. 1-1). Detailliert beschrieb Galen in seinem Buch „Über die Nützlichkeit der Teile des Körpers“ die Funktion des Thymus als „von der Natur zum Schutz der Vena cava superior vor Verletzung erfunden“ [74]. Im Buch VI des berühmten Atlas „De humani corporis fabrica“ von Vesalius befindet sich eines der ersten Bilder der Thymusdrüse, die direkt unter dem Manubrium dargestellt ist [307]. Bei der Autopsie eines 5 Monate alten Jungen stellte der Schweizer

Arzt Felix Platter erstmals als Ursache des plötzlichen Todes eine Erstickung an einer stark vergrößerten Drüse fest, was in der Folgezeit als „mors thymica“ Bedeutung erlangen sollte [238]. Die klassische Monographie „The anatomy of the thymus gland“ enthält die wahrscheinlich erste Beschreibung eines invasiven Thymoms anhand des fatalen Falles eines 19-jährigen Mädchens mit den Zeichen einer oberen Einflußstauung [40] (Tab. 1-1).

Tab. 1-1: Historische Übersicht zur klinischen Bedeutung des Thymus.

Autor	Zeit	Erkenntnis
Rufus von Ephesus	98-117 u.Z.	Erkennung der Thymusdrüse beim Menschen
Galen	130-200 u.Z.	Genaue anatomische Beschreibung des Thymus
Vesalius	1543	Bildliche Darstellung des Thymus
Felix Platter	1536-1614 (1614)	Erster klinischer Zusammenhang - Thymustod
Sir Astley Cooper	1832	Erste Beschreibung eines Thymustumors

Die Geschichte der Thymuschirurgie begann in den letzten Jahren des 19. Jahrhunderts. Zu den ersten Patienten gehörten Kleinkinder, die, hervorgerufen eben durch mechanische Kompressionserscheinungen einer vergrößerten Thymusdrüse unter Dyspnoe, Stridor und Erstickungsanfällen litten. Erst zu Beginn des 19. Jahrhunderts erweiterte sich das konkrete Wissen über die schon aus dem 17. Jahrhundert stammenden ersten Berichte über thymusbedingte Atembeschwerden durch Beschreibungen eines sogenannten „Thymusasthmas“ durch Kropp 1829. Der Thymus blieb zunächst ein pädiatrisches Problem.

Am 16. April 1896 nahm Rehn die erste Thymusoperation beim Menschen als transzervikale Exothymopexie vor. Die Indikation war eine Trachealkompression durch Hypertrophie der Thymusdrüse bei einem 2 ½ jährigen Kind. Dabei wurde der vergrößerte Thymus aus dem oberen Mediastinum herausgezogen und seine Kapsel durch eine Naht an der Rückfläche des Manubriums fixiert [246]. Einige Jahre später entfernte Rehn bei einem zweiten Fall einen Teil des Thymus, da die Idee der Suspension nicht zufriedenstellend funktionierte.

Am Beginn des 20. Jahrhunderts wurden 3 Entdeckungen für die Thymuschirurgie bedeutsam [138]. Erstens fanden Oppenheim 1889 und Weigert 1901 bei der Autopsie von Patienten mit MG Tumoren des Thymus [219,313]. Bis dahin waren kein morphologisches Korrelat oder eine andere pathologische Erklärung für die MG bekannt. Hinzu kam zweitens die Entdeckung der Röntgenstrahlen 1895. Dadurch war einerseits nun die Möglichkeit eröffnet, Thymusvergrößerungen und Thymustumoren zu diagnostizieren, eventuell sogar im asymptomatischen Zustand. Andererseits führte die schrumpfende Eigenschaft der Strahlen zu verschiedenen Behandlungsformen des vermeintlichen Status lymphaticus [138]. Neben der durch Friedländer 1907 eingeführten Bestrahlungstherapie wurde die transzervikale Thymusoperation technisch vervollkommenet [304]. Die

dritte Quelle der Thymuschirurgie war die Beschreibung der medianen Sternotomie durch Milton 1897 in Cairo. Vorausgegangen waren postmortale Übungen, ein Tierversuch und ein klinischer Fall [188]. Veau und Olivier lieferten genaue anatomische Beschreibungen und Angaben der Größen- und Gewichtsvarianten des kindlichen Thymus und detaillierte Illustrationen der transzervikalen Thymuschirurgie. Darunter befanden sich die empfohlene intrakapsuläre Thx, aber auch die Exothymopexie von Rehn und die Manubriumresektion [304,305].

Bis 1913 hatte Parker 50 Berichte über eine Thx durch den Hals, ergänzt durch einen eigenen Fall in Chicago, gesammelt [233]. Nur eine Operation war bis dahin jemals bei einem Erwachsenen und aus anderer Indikation vorgenommen worden - das war die Thx durch Sauerbruch.

Bereits Rehn schlug vor, die Thx auch beim Morbus Basedow durchzuführen [246]. Dies erfolgte erst 12 Jahre später gleichzeitig – und unabhängig voneinander – durch Garré und Sauerbruch. Im Jahre 1911 hat der deutsche Thoraxchirurg Ernst Ferdinand Sauerbruch, damals Ordinarius für Chirurgie an der Züricher Universität, eine 20-jährige Basedow-Patientin, die gleichzeitig an einer akut aufgetretenen MG litt, thymektomiert. Postoperativ besserten sich bei der bis dahin schwerkranken Patientin die myasthenischen Symptome deutlich. Dieser Fall wurde von Schumacher und Roth erstmalig 1913 unter dem Titel *Thymektomie bei einem Fall von Morbus Basedowi mit Myasthenie* in den Mitteilungen aus Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie vorgestellt [273]. Von Haberer faßte 1917 die wenigen Erfahrungen mit Thx verschiedener Indikationen zusammen und fügte eine erfolgreiche transzervikale Teil-Thx bei einem 27-jährigen MG-Patienten hinzu [309]. Adler und Obiditsch berichteten 1937 über 2 weitere, von F. Sauerbruch jeweils zur Entfernung großer Thymome durchgeführte Operationen, welche jedoch innerhalb einer Woche aufgrund einer sich postoperativ entwickelnden Mediastinitis letal endeten [4,212]. Bis dahin gab es kaum Ausnahmen vom letalen Ausgang der vereinzelt Thx bei Thymomen.

Bis 1934 waren die Verläufe der MG schicksalhaft und nicht medikamentös zu beeinflussen. Die kurze Mitteilung von Mary B. Walker im Lancet vom 2. Juni 1934 über die günstige Wirkung von Physostigmin auf die Symptome der MG war die Geburtsstunde der symptomatischen Therapie [124,310]. In modifizierter Form blieb diese Cholinesterase-Inhibition bis heute die symptomatische Basistherapie der MG.

Erst 1936 und damit 25 Jahre nach der ersten und erfolgreichen Operation durch Sauerbruch lenkte Alfred Blalock an der Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee, erneut das Interesse auf die Thx, als er am 26. Mai 1936 die erste operative Entfernung eines zystischen Thymoms bei einer 19-jährigen Patientin mit schwerer, generalisierter MG vornahm und eine drastische Besserung der Symptomatik erzielen konnte. Erst 3 Jahre danach hat er diesen Fall publiziert [22]. Am 16. Juli 1941, 2 ½ Wochen nach seiner Berufung an das renommierte Johns Hopkins Hospital in Baltimore, nahm er die erste geplante Thx bei MG ohne nachweisbares Thymom vor. Im selben Jahr gab er eine genaue Darstellung der Operationstechnik und konnte von 6 Patienten berichten, welche er in einem Zeitraum von 6 Wochen thymektomiert hatte [23]. Drei Jahre später

stellte er 1944 seine Serie von insgesamt 20 thymektomierten Patienten vor [21]. Wenngleich Blalock sich, enttäuscht von dem nicht vollständigen Erfolg, von der Thx abwandte, hatte er jedoch eine Reihe von Fragestellungen in noch heute gültiger Form adressiert [21,135].

Perfektioniert wurde die Thx durch den britischen Chirurgen Sir Geoffrey Keynes, welcher sich in den folgenden Jahren intensiv und mit großem Engagement mit allen Aspekten der MG beschäftigte. Er publizierte 1946 im *British Journal of Surgery* unter dem Titel *The surgery of the thymus gland* die Ergebnisse der ersten Serie von über 50 von ihm operierten Patienten, der 1949 eine zweite Serie folgte, die mittlerweile 120 Patienten umfaßte [126,127]. Als er seine aktive chirurgische Tätigkeit 1956 beendete, konnte er auf die bis dahin größte Einzelserie von 281 Thx zurückblicken [129]. Durch seine zahlreichen Operationen erwarb er sich ausgezeichnete Kenntnisse über die Besonderheiten der Thymusanatomie. Ihm zu Ehren wurde das oft singuläre drainierende venöse Gefäß *the great vein of Keynes* genannt. Seine Standhaftigkeit und Courage sowie seine subtile Analyse der Ergebnisse der Thx trugen letztlich nicht unwesentlich zur Etablierung der Thx im Behandlungskonzept der MG bei.

Das folgende Jahrzehnt war von ersten Erfolgen der Erkenntnis des autoimmunen Charakters der MG geprägt [288]. Ein weiterer Meilenstein war die Einführung der immunsuppressiven Therapie der MG durch Mertens et al. in den sechziger Jahren [182,183]. Mit der Einführung von Azathioprin gelang dann in den siebziger Jahren die Etablierung der immunsuppressiven Therapie der MG in Europa und später auch in den USA [55,92,143]. Wenngleich nicht kurativ und mit erheblichem Nebenwirkungsprofil belastet, gehört die Therapie mit Azathioprin heute zum akzeptierten Standard in der therapeutischen Strategie der MG [143,146,203,227].

Bezüglich der operativen Therapie der MG trat eher eine Pause ein. Es war der erneute Ansatz zu einem weniger invasiven Vorgehen als der medianen Sternotomie, der die Frage des adäquaten Vorgehens zur Thx aufwarf [43,118]. Der einstmals von Sauerbruch praktizierte transzervikale Weg kam erst Jahrzehnte später wieder ins Blickfeld, als vor geplanter Nierentransplantation eine Thx vorgenommen werden sollte. Hierbei war eine minimale Beeinträchtigung des Patienten durch die Thx erforderlich [43]. Ein Grund dafür bestand in der immunsuppressiven Therapie nach der Transplantation. Durch die neue Therapieoption der MG selbst blieb die Suche nach einer optimalen Operationstechnik mit wenig Interferenz zu immunsuppressiver Medikation aktuell. Besonders die Gruppe des Mt. Sinai Hospitals in New York um Kirschner, Papatestas und andere entwickelte diesen Zugang für die Thx bei MG und auch vereinzelt bei Thymomen [118,136,137,228,231]. Wie später weiter diskutiert wird, entstand daraus eine Kontroverse der nun bald zahlreichen Teams, die das immanente Dilemma der Thx wegen einer MG unterschiedlich beantworteten. Einerseits sollte eine Thx wegen des Charakters der Grunderkrankung so schonend wie möglich durchgeführt werden, andererseits mußte die Forderung nach kompletter Thx erfüllt werden (Abb. 1-1). Die beiden grundsätzlichen Operationstechniken erfuhren selbst zahlreiche Modifikationen und technische Verbesserungen. Außerdem entstanden mehrere alternative Zugangswege, die sämtlich nicht vollständig überzeugten.

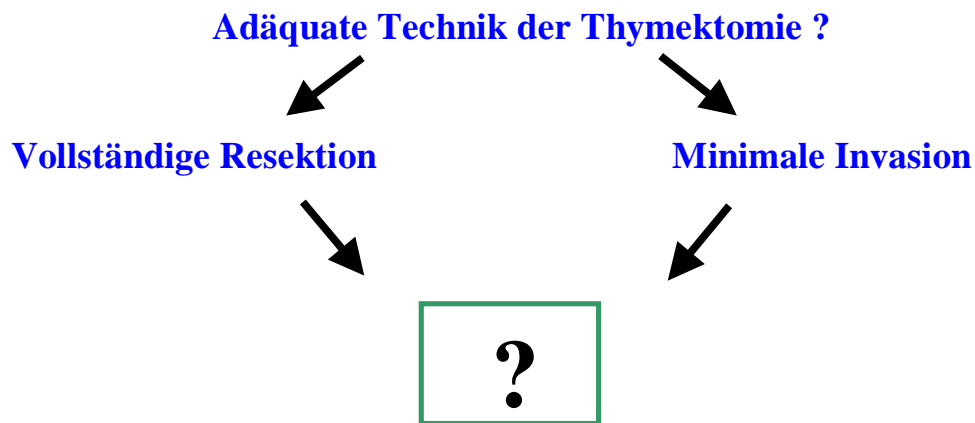


Abb. 1-1: Dilemma der Suche nach dem optimalen operativen Zugang zur Thymektomie.

1.1.2 Aktueller Stand

Die MG gilt als die am besten erklärte Autoimmunerkrankung überhaupt [55]. Dennoch kann die prinzipielle Frage, warum eine Thx bei der MG mit einem Vorteil für den Patienten verbunden ist, noch immer nicht sicher beantwortet werden. Auf theoretischer Basis gibt es mehrere Mechanismen zur Erklärung der Wirkung der Thx bei MG. Erstens kann eine komplette Entfernung des Thymus die Quelle der fortgesetzten antigenen Stimulation beseitigen. Wenn die besonderen Myoidzellen im Thymus die Quelle des Autoantigens sind, könnte ihre Entfernung den Rückgang der Immunantwort bewirken [115,317]. Zweitens kann die Thx ein Reservoir von B-Zellen, die die Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper (AchR-AK) sezernieren, entfernen [271]. So wird auch die Disseminierung autoreaktiver T-Zellen aus dem Thymus in periphere lymphatische Organe unterbunden [173]. Drittens könnte die Thx in bestimmter Weise die bei der MG gestörte Immunregulation korrigieren [315]. Sogar die Frage, ob die Thx bei der MG überhaupt einen meßbaren Vorteil gegenüber den anderen Therapieoptionen hat, ist auf der Grundlage weitgehend fehlender evidenzbasierter Daten, d.h. vor allem prospektiver und kontrollierter Studien, erneut aufgeworfen worden [81,82]. Jedoch muß angemerkt werden, daß in dieser Studie, wegen des Fehlens einer Kontrollgruppe mit konservativer Therapie, die meisten aktuellen Ergebnisse der Thx wegen MG keine Berücksichtigung fanden.

Die chirurgische Therapie des Thymus muß zwei prinzipielle Indikationen berücksichtigen. Nach derzeitigem Erkenntnisstand ist eine Thx bei den meisten Patienten in den Stadien I bis II der MG, selten auch im Stadium III nach Osseman/Genkins, erforderlich (vgl. Anhang) [222]. Über die Thx bei okulärer MG wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Einerseits ist die Tendenz zu einer Generalisierung dieses Stadiums I in 30-70% der Fälle nachgewiesen worden [218,274,291]. Eine spätere Operation, erst ab Stadium II, verlängert bei diesen Patienten das Intervall bis zur Thx, so daß potentiell die Langzeitergebnisse begrenzt werden könnten. Vorteilhafte Resultate nach Thx bei

okulärer MG sind nachgewiesen worden [141]. Andere Arbeiten halten dennoch daran fest, im Stadium I der MG die Indikation zur Thx zögernd zu stellen [62].

Die Thx ist möglichst stets in elektiver klinischer Situation durchzuführen. Schwere klinische Verläufe der MG müssen zunächst möglichst schnell stabilisiert werden. Durch die Etablierung der Plasmapherese [39,46,205] oder auch der Möglichkeit der Therapie mit Immunglobulinen [8,50,63,73,240] ist eine effektive Krisenintervention bis auf wenige Ausnahmen stets möglich. Auch für therapierefraktäre Verläufe wurde die Effektivität von Immunglobulinen gezeigt [1]. Der Nachteil der Plasmapherese besteht in ihrer fehlenden Selektivität, die mit der Notwendigkeit der Gabe von Plasmaprodukten und dem Risiko von anaphylaktischen Reaktionen oder viralen Infektionen verbunden ist [29]. Deshalb wurde die selektive Entfernung der AchR-AK durch Einsatz eines Immunadsorptionsverfahrens entwickelt [326], welches aufgrund des selektiven Ansatzes komplikationsarm ist und zunehmend an Bedeutung als prä- und auch postoperative Maßnahme in Fällen krisenhafter Verläufe einer MG gewinnt [142,284].

Eine absolute Indikation zur Thx besteht bei Verdacht oder Nachweis eines Thymustumors.

Über den Zeitpunkt der Thx bei Vorliegen einer MG besteht weitgehende Einigkeit. Der Eingriff sollte möglichst rasch nach Diagnosestellung der MG erfolgen. Für die besondere Situation einer MG in der Schwangerschaft hat sich eine Thx als vorteilhaft erwiesen, da so die Rate einer neonatalen MG vermindert werden konnte [53]. In den meisten Zentren [49,169,176,231], mit wenigen Ausnahmen [9,27,72,109], hat sich das Intervall zwischen Diagnose und Operation als prognostisch relevant erwiesen (vgl. Tab. 5-5).

Es muß dabei berücksichtigt werden, dass sich in vielen Fällen die Diagnose der MG nach einem längeren, mehr oder weniger aufwendigen Weg gegenüber anderen Verdachtsdiagnosen herausstellt.

Bezüglich der präoperativen Medikation ist es wünschenswert, vor der Thx keine immunsuppressiven Medikamente einzusetzen. Es ist jedoch gerade im Sinne der Elektivsituation vor der Operation oft nicht vermeidbar, mit Einsatz von Kortikoiden oder auch von Azathioprin zu arbeiten. Für die Gesamtstrategie der MG-Therapie im individuellen Fall sind die sehr langen Zeiträume bis zum Erreichen der therapeutischen Effekte einer immunsuppressiven Therapie zu berücksichtigen (Tab. 1-2) [55,68].

Tab. 1-2: Immuntherapie bei Myasthenia gravis (aus Drachman [55]).

Medikament	Übliche Dosis (Erwachsene)	Zeit bis zum Beginn der Wirkung	Zeit bis zur maximalen Wirksamkeit
Prednison	15-20 mg/die, schrittweise Steigerung bis 60 mg/die, schrittweise Änderung auf jeden 2. Tag	2-3 Wochen	3-6 Monate
Azathioprin	2-3 mg/kg/die (Gesamtdosis 100-250 mg/die)	3-12 Monate	1-2 Jahre
Cyclosporin	5 mg/kg/die in 2 Dosen (Gesamtdosis: 2 x tgl. 125-200 mg)	2-12 Wochen	3-6 Monate

Da diese Medikamente nicht ohne weiteres abgesetzt werden können, muß dann durchaus auch unter dieser Medikation operiert werden. Am besten geeignet wäre in diesen Fällen ein Verfahren, welches mit einer möglichst geringen Gewebetraumatisierung verbunden ist.

1.1.3 Formen der Thymektomie

Nicht weniger als 12 verschiedene Techniken der Thx sind beschrieben worden (Tab. 1-3). Nach einer vielfach zitierten chirurgischen Regel lassen viele Alternativtechniken zur Erreichung eines chirurgischen Therapiezieles eher darauf schließen, daß die optimale Operationstechnik noch nicht gefunden ist. Der Begriff der Thx vereint ganz verschiedene chirurgische Intentionen, deren Spektrum von einer einfachen Thx in Form der Entfernung der Drüse mit ihrer makroskopischen Kapsel bis zur maximal erweiterten Thx durch Resektion des Thymus mit Exenteration des vorderen mediastinalen Fettes von den unteren Polen der Schilddrüse bis zum Zwerchfell und von rechtem bis linkem Hilus der Lunge reicht. Dabei ist für die Thx der operative Zugang das wesentliche Element der operativen Technik. Neben dem Ausmaß der geplanten Resektion beeinflusst der Verdacht auf das Vorliegen einer Raumforderung des Thymus die Entscheidung über den operativen Zugang.

Die ersten Thx wurden transzervikal vorgenommen, so auch der berühmte Indexfall der ersten zielgerichteten Thymusresektion bei MG durch Sauerbruch 1911 [273], die in zahlreichen Arbeiten als Beginn der operativen MG-Therapie angesehen wird [27]. Die erste Thx-Serie wurde von Blalock begründet [21]. Sie begann mit einer kasuistischen Mitteilung des Erfolges der ersten Thx nach postoperativer Beobachtung über fast 3 Jahre [22]. Der Zugang war über eine obere partielle Sternotomie erfolgt. Am Anfang hatte die Thx eine ausschließlich empirische Basis, folgerichtig war die einfache Thx für viele Jahre allgemein akzeptiert. Erweiterungen der ursprünglichen Techniken folgten den Erkenntnissen über die Bedeutung ektoper Thymusanteile im vorderen Mediastinum [9,110,154,178].

Tab. 1-3: Erstbeschreibung und typische Vertreter der diversen Zugangswege zur Thymektomie.

Zugang	Erstbeschreibung und Entwicklung (Jahr)	Typische Vertreter
Transzervikale Thx	Sauerbruch (1911) [273] Crile (1966) [43] Kark / Kirschner (1971) [118]	Maggi [169], Levasseur [156],
Erweiterte transzervikale Thx	Cooper (1988) [41]	Cooper [41], Ferguson [65], Keshavjee [47], L. Kaiser [48]
Obere partielle Sternotomie	Blalock (1939) [22]	LoCicero [162], Trastek [300], Pairolero (persönliche Mitteilung), Deschamps (persönliche Mitteilung), Levasseur [156]
Obere J-förmige Ministernotomie	Bellows [16]	
Links anterolaterale Thorakotomie	LeBrigand (1971) [152]	Wolff [322], LeBrigand [152]
Komplette mediane Sternotomie	Blalock (1941) [23]	Blalock [23], Keynes [126], Ponseti [240]
Erweiterte mediane Sternotomie	Masaoka (1981) [176]	Masaoka [176], Mulder [196], Bulkley [27], Fisher [67], Nussbaum [211], Olanow [216]
Mediane Sternotomie mit T-Inzision	Miller (1981) [185]	Miller [185]
Quere submammäre Thorakotomie	Brutel de la Rivière (1981)	Brutel de la Rivière [24], Mulder [199], Bédard [14]
Maximale Thymektomie	Jaretzki (1988) [110]	Lennquist [154]
Thorakoskopische Thx	Landreneau, Mack, Sabbagh, Sugarbaker, Yim, Rückert, (1992-1996) [150,168,262,266,334]	Landreneau [150], Lerut [42], Loscertales [163], Mack [168], Yim [334], Sabbagh [266], Gellert [76], Rückert [262]
Thorakoskopische Thx (Da Vinci-Roboter)	Yoshino, Schmid, Rückert (unveröffentlicht) [341]	
Erweiterte thorakoskopische Thx (VATET)	Novellino, Pezzuoli (1994) [210]	
Subxiphoidale Thx	Hutter, Granone (1998) [80,100]	Akamine [5], Kido [130], Takeo [296], Uchiyama [303]

Übereinstimmende Forderung ist deshalb heute eine komplette Thx, die die Mitresektion des perikardialen Fettgewebes verlangt [27,41,105,176].

Vor der Ära der Thoraxchirurgie dominierte der zervikale Zugang. Mit der technischen Entwicklung der Thoraxchirurgie wurden die meisten Thx durch eine Sternotomie vorgenommen, ehe sich erneut in

den späten sechziger Jahren eine Renaissance des Zuganges durch das Halskompartiment entwickelte. Entscheidende Einflußfaktoren waren der eingeschränkte Allgemeinzustand und insbesondere die reduzierte Atemfunktion der MG-Patienten. Die Reduzierung der postoperativen Morbidität war das Ziel verschiedener Zugangswege zur Thx. Schließlich führten die Entwicklung der operativen Thorakoskopie (vgl. 1.2.1) und auch die wachsende Bedeutung kosmetischer Aspekte zu einer neuen Stufe der Suche nach dem besten Zugang zur Thx. In Tab. 1-3 findet sich eine Übersicht mit den klassischen chirurgischen Zugangswegen zur Thx und dem jeweiligen Jahr der Erstbeschreibung. Die neuen Entwicklungen sind ersichtlich. Daneben sind historische und aktuelle Protagonisten der jeweiligen Operationstechnik angegeben, ohne daß diese Übersicht eine Vollständigkeit beanspruchen kann.

Es wird deutlich, daß einerseits der operative Zugang vordergründig das Primat der radikalen Thymusentfernung berücksichtigt, andererseits aber viele der Techniken eine möglichst geringe Beeinträchtigung des Patienten durch die Operation anstreben (vgl. Abb. 1-1).

1.2 Der thorakoskopische Zugang zum Thymus

1.2.1 Die operative Thorakoskopie

Eine der Wurzeln der Entwicklung einer neuen Technik zur Thx ist die rapide Erschließung des thorakalen Abschnittes für die minimal-invasive Chirurgie. Vor kaum 100 Jahren, als die offene Chirurgie des Brustraumes noch als zu gefährlich galt, öffnete sich besonders durch die Erzeugung eines kontrollierten Pneumothorax in der Tuberkulosetherapie bereits die Tür für die Entwicklung der Thorakoskopie [103]. Durch die effektive antituberkulöse Chemotherapie und die Fortschritte und Verbesserungen sowohl der Anästhesie als auch der chirurgischen Technik war die Thorakoskopie in Europa für einige Jahrzehnte dann eine Domäne der pulmologischen Diagnostik. Ursprünglich im Bereich der Gynäkologie, hauptsächlich in diagnostischer Indikation angewandt, kam Mitte der achtziger Jahre die Laparoskopie in den Blickpunkt der Allgemeinchirurgie. Binnen weniger Jahre erfolgte die bekannte Revolution mit zahlreichen abdominalen laparoskopischen Operationstechniken, die teilweise schnell zum Standard wurden. Fast unbemerkt davon wurde mit Beginn der neunziger Jahre die analog verwendbare Technik im Bereich des Thorax entwickelt. Ermöglicht wurde dies durch eine Miniaturisierung der Videoausrüstung, die eine einfache Kopplung an rigide Optiken erlaubte. Zusammen mit der Perfektionierung der Einlungenbeatmung und der wohl besonders bedeutsamen Entwicklung endoskopisch verwendbarer Klammernahtgeräte (Stapler) war die video-assistierte Thoraxchirurgie (VATS) geboren. Bereits 1995 zeigte eine Umfrage unter nordamerikanischen Thoraxchirurgen, daß die VATS für eine große Zahl von thoraxchirurgischen Eingriffen eine akzeptierte oder sogar die bevorzugte Technik geworden war [166]. Diese Entwicklung wurde 3 Jahre später durch eine ähnliche Untersuchung außerhalb Nordamerikas

bestätigt. Die repräsentative Befragung wurde von 210 Zentren für Thoraxchirurgie aus Europa (23%), Asien (50%), Australien (14%) und Südamerika (13%) komplett beantwortet, wovon 45% staatliche Krankenhäuser und 35% akademische Einrichtungen waren [333,336]. Dennoch steht zum gegenwärtigen Zeitpunkt der Vielzahl an Publikationen über die Rolle der VATS eine sehr begrenzte Zahl von Publikationen gegenüber, die eine Operation durch VATS mit dem analogen konventionellen Eingriff prospektiv-randomisiert verglichen haben [131,311,329]. Neben diagnostischen Eingriffen [337] standen zum Zeitpunkt der Entwicklung der tThx erste therapeutische Möglichkeiten der VATS im Blickfeld. Dazu gehörten die Therapie von Hyperhidrosis, malignem Pleuraerguß, Perikarderguß und Rezidivpneumothorax [116,158,160,311,330,331]. Erste Untersuchungen komplizierterer Eingriffe folgten [157,245]. Die meisten operativen Techniken der Thoraxchirurgie wurden mit zunehmendem Erfolg thorakoskopisch versucht. Es gab auch bald kritische Betrachtungen der Technik neben den bis heute aktuellen Problemen der Kosten und der Einhaltung onkologischer Standards bei minimal-invasiver Thoraxchirurgie [151]. In diesem Umfeld ergab sich zwischen 1992 und 1995 erstmals die Möglichkeit einer völlig neuen Beantwortung der Frage nach der besten operativen Technik zur Thx.

1.2.2 Besonderheiten der Myasthenie – Anforderungen an die Operation

Die MG begründet in besonderem Maße das Erfordernis einer möglichst weitgehenden Schonung des Patienten bei der Durchführung der Thx. Es gilt generell, daß bei Vorliegen einer MG jeder operative Eingriff ein zusätzlich erhöhtes Risiko beinhaltet. Deshalb soll bei MG-Patienten nach der Indikationsstellung gemäß den allgemeinen Grundsätzen jede Operation hinsichtlich ihrer Notwendigkeit noch einmal überprüft werden.

Eine Thx sollte immer elektiv, d.h. zum Zeitpunkt der Wahl vorgenommen werden. Durch die Option der Durchführung einer Plasmapherese, Immunadsorption oder auch der Verabreichung von sogenannten 7-S Immunglobulinen ist es heute möglich, eine eventuell kritische Ausgangssituation bei Schweregrad III oder IV der MG nach Osserman zu stabilisieren. Die grundsätzliche, basale Schwäche der Willkürmuskulatur durch die spezifische pathologische Ermüdbarkeit bei der MG steigert, unabhängig vom individuellen Verteilungsmuster, das Risiko postoperativer Morbidität. Auf dem Boden einer latenten alveolären Hypoventilation durch die MG sind Atelektasen und Dystelektasen mit den Folgen einer postoperativen pulmonalen Infektion eine besondere Gefahr. Jede Infektion ist jedoch potentielle Ursache einer Verschlechterung der MG bis hin zur myasthenen Krise. Daher ist eine Operationstechnik zur Thx, die die Atemfunktion so gering wie möglich beeinträchtigt, von entscheidender Bedeutung.

1.2.3 Die Kontroverse über den optimalen Zugangsweg zur Thymektomie

Eine Kontroverse über den besten Zugang zum Thymus ist durch dessen Lokalisation in 2 verschiedenen anatomischen Regionen vorgebahnt, denn die Halsregion und das vordere Mediastinum haben unterschiedliche typische chirurgische Zugangswege. Am Beginn der zielgerichteten Thx wegen MG stand ein transzervikaler Zugang durch Sauerbruch im Jahre 1911 [273]. Damals begann erst die Ära der Thoraxchirurgie. Die meisten der insgesamt wenigen Thx wurden weiter transzervikal vorgenommen. Blalock steht für eine historisch bedeutsame Konstellation der Zusammenarbeit von Chirurgen und Neurologen um 1940 in Baltimore, wo aus einer genauen Analyse des lokalen Befundes und aller verfügbaren Erfahrungen die Überzeugung resultierte, daß eine komplette mediane Sternotomie erfolgen mußte und die vollständige Entfernung des Thymus wichtig wäre [21,23,41,65,118,119,231]. Eine Serie von 20 Patienten klärte fast alle auch heute wesentlichen Gesichtspunkte, war aber für Blalock insgesamt aufgrund der perioperativen Morbidität und krankheits- sowie verfahrensbezogenen Mortalität noch so enttäuschend, daß er die Thx verließ.

Das wesentliche Verdienst von Keynes ist die Durchsetzung der Thx bei der MG. Auch er verwendete eine partielle oder komplette mediane Sternotomie [128].

Das gravierende Problem der Thx zu jener Zeit offenbarte sich jedoch in der von Blalock so eindrucksvoll beschriebenen konsekutiven Serie seiner 20 Thx wegen MG. Die Mortalität betrug 25%. Dafür waren mehrere Faktoren verantwortlich. Einerseits war das gesamte perioperative Management noch nicht mit späteren Weiterentwicklungen bis zu den heute perfektionierten Bedingungen vergleichbar. Andererseits konnten die MG-Patienten auch noch nicht so perfekt medikamentös und interventionell, etwa durch Plasmapherese oder Immunadsorption, stabilisiert werden, bevor die Operation durchgeführt wurde [1,142,284].

Mit der Publikation von Kark und Kirscher wurde 1971 erneut die transzervikale Technik zur Thx bei MG begründet [119]. Die Argumentation einer geringeren Beeinträchtigung des Patienten als bei transsternalem Vorgehen ist deshalb von Bedeutung, weil die MG selbst für die Betroffenen jeden chirurgischen Eingriff zu einem Risiko werden lässt, das schwer einschätzbare Folgen haben kann. Diese Technik wurde sogar für die Resektion von Thymomen konzipiert und eingesetzt [118,119]. Nach großen Serien von Thx wurde die transzervikale Technik zunächst durch Cooper mit der Einführung eines speziellen Retraktors entscheidend verbessert und wird heute in mehreren Zentren weltweit angewandt und entschieden verteidigt [41,65,66,118,119,231].

Durch die Analysen zur Verteilung des ektopen Thymusgewebes im vorderen Mediastinum wurde die Entwicklung der Technik der kompletten vorderen mediastinalen Exenteration durch Jaretzki gefördert [9,109,110,176,178,179]. Diese zum Dogma erhobene ultraradikale Operationstechnik wird außer von Jaretzki kaum durchgeführt. Die meisten Zentren befürworten allerdings noch immer eine mediane Sternotomie, wobei über deren Ausmaß eine separate Kontroverse besteht. Aus dem grundsätzlichen Dilemma der Thx (vgl. 1.1.1) haben sich die unterschiedlichsten Modifikationen der operativen

Strategie zur Thx entwickelt (vgl. 1.1.3). Die aktuelle Kontroverse wird durch die Möglichkeit der Lösung des Widerspruches zwischen garantierter Radikalität und geringstmöglicher Beeinträchtigung des Patienten durch die Operation beeinflusst. Diese Lösung besteht in der neuen Dimension der tThx bei MG.

1.3 Möglichkeiten der Beurteilung des neuen Operationsverfahrens

Generell sollte zunächst die Realisierbarkeit einer neuen Operationstechnik beurteilt werden. Die klinische Überprüfung der „feasibility“ setzt die Beschreibung eines standardgemäßen Vorgehens für das neue Verfahren voraus. Die genau standardisierte thorakoskopische Technik mit allen möglichen Varianten beinhaltet die Einordnung bezüglich der möglichen Radikalität. Das bedeutet, bereits hier wird festgelegt, welchen potentiellen Platz das Verfahren in der aktuellen Kontroverse über die Thx beanspruchen kann. Ohne eine anatomische experimentelle Studie kann diese Frage nicht vollständig geklärt werden. Die tThx kann nur umfassend beurteilt werden, wenn die kurz-, mittel- und die langfristigen Ergebnisse dieser neuen Operationsmethode ermittelt werden. Die perioperativen Aspekte betreffen die Invasivität des Verfahrens und die damit im Zusammenhang stehende Lebensqualität des Patienten nach dem Eingriff. Die Invasivität der Methode kann durch klinische Untersuchungen bestimmt werden. Dazu gehören die Bestimmung des Analgetikabedarfs im Zusammenhang mit der Bewertung des Schmerzausmaßes, ganz besonders die Bestimmung der postoperativen Entwicklung der Atemfunktion und die Bewertung der kosmetischen Aspekte der Operation. In vielfacher Hinsicht ist das subjektive Urteil der Patienten über das Operationsverfahren von Bedeutung. Die klinisch-demographischen Daten des Klinikaufenthaltes können diese Analyse der Invasivität des Verfahrens unterstützen. Weiterhin ist eine experimentelle Untersuchung der Invasivität der thorakoskopischen Technik zur Thymektomie durch perioperative Bestimmung verschiedener Parameter möglich, die in einem Zusammenhang mit der Gewebetraumatisierung stehen. Mögliche geringere subklinische endokrinologische und immunologische Veränderungen sind am Erfolg minimal-invasiver chirurgischer Techniken beteiligt. Unabhängig von all diesen Untersuchungen muß die funktionelle Besserung der MG zu jedem Zeitpunkt nach der Operation, insbesondere aber mit zunehmender Dauer des Follow-up adäquat sein. Das bedeutet, die tThx muß nach geeigneter Skalierung des Schweregrades der MG dem Maßstab des derzeit besten verfügbaren Operationsverfahrens entsprechen. Dies ist die Thx durch komplette mediane Sternotomie (sThx). Die Parameter der kompletten Remission oder der quantifizierbaren Verbesserung weiter vorhandener MG-Symptome müssen, dem spezifischen Charakter der MG entsprechend, stets das Follow-up berücksichtigen. Die Studientechnik mit dem höchsten Evidenzgrad ist ein prospektiv randomisierter Vergleich von Operationsverfahren zur Thx.

2. Zielstellung der Arbeit

Mit der vorliegenden Arbeit sollen die Entwicklung und Anwendung der neuen Operationstechnik der tThx beschrieben werden. Durch die Gesamtheit der experimentellen und klinischen Untersuchungen soll die weitere Etablierung dieses Operationsverfahrens gefördert werden. Dadurch könnte ein entscheidender Beitrag zur Lösung der seit Jahrzehnten bestehenden Kontroverse über den am besten geeigneten operativen Zugang zur Thx geleistet werden. Für die Entwicklung neuer chirurgischer Techniken gelten die Richtlinien des Kodex der „Good clinical practice“ [83]. Danach sollte ein festgelegter Algorithmus zur Evaluation eines neuen chirurgischen Verfahrens eingehalten werden. Dieser Algorithmus besteht in einer schrittweisen Entwicklung von der Idee einer neuen Operationstechnik über den experimentellen Ansatz bis zu den klinischen Ergebnissen. Hier sollen die wesentlichen Schritte gezeigt und zusammengefasst werden, die an der Entwicklung eines minimal-invasiven und gleichzeitig radikalen Operationsverfahrens zur Thx beteiligt waren. Folgende Fragen sollten mit der vorliegenden Arbeit geklärt werden:

1. Welche Ergebnisse sind derzeit mit der komplexen Therapie der MG erreichbar, wenn in einer zentrumsorientierten Kooperation zwischen Neurologie und Chirurgie durch die konventionelle Technik eine Thx vorgenommen wird? Eine retrospektive Analyse der Ergebnisse der Thx an der chirurgischen Klinik der Charité sollte einen internen Standard definieren. Die Technik einer Kohortenstudie ist dazu besonders geeignet.
2. Grundvoraussetzung jeder Operationstechnik zur Thx muß die Gewährleistung einer vollständigen Thx sein. Die Überprüfung der Radikalität erfordert, ebenso wie die Klärung der Durchführbarkeit des Verfahrens überhaupt, eine experimentelle Untersuchung. Dazu sollte eine anatomische Studie am humanen Leichenmodell durchgeführt werden. Folgende Fragen sollten beantwortet werden: Kann eine radikale, d.h. vollständige Thx, thorakoskopisch durchgeführt werden? Wie sollte die optimale operative Technik zur tThx standardisiert werden? Gibt es Verfeinerungen der Operationstechnik? Welche Varianten der Operationstaktik gibt es? Trägt der experimentelle Ansatz Modellcharakter und ist zum Erlernen der tThx geeignet? Unterscheiden sich eine rechts- und linksseitige tThx voneinander? Ist eine der beiden Varianten zu bevorzugen?
3. Es sollte eine detaillierte Operationstechnik zur Durchführung einer tThx entwickelt werden. Zielstellung war die vollständige Realisierung aller akzeptierten anatomischen Anforderungen an diese Operation. Dabei sollte die Anzahl der notwendigen Trokare möglichst gering sein und der Einsatz spezieller Instrumente eine minimale Invasivität ermöglichen.
4. Eine prospektive Beobachtungsstudie sollte die klinischen Ergebnisse der tThx untersuchen. Die Zielkriterien waren Invasivität, Morbidität, Mortalität und kurz- bis mittelfristige

Ergebnisse der Besserung der MG nach tThx. Im nichtrandomisierten Vergleich sollten die Ergebnisse denen der sThx gegenübergestellt werden. Es sollte außerdem die prognostische Bedeutung verschiedener klinischer Parameter bestimmt werden. Der mögliche Wert des neuen Operationsverfahrens für die Therapie von Thymomen sollte in einer Pilotstudie ermittelt werden. Die Bewertung der Invasivität der neuen Operationstechnik sollte in einer Pilotstudie durch Bestimmung eines Panels immunologischer Parameter anhand eines standardisierten perioperativen Schemas der Blutentnahmen erfolgen.

5. Der klinische Vorteil der tThx sollte prospektiv randomisiert erwiesen werden. Es sollte dazu die Hypothese getestet werden, daß die Lungenfunktion nach tThx weniger beeinträchtigt ist und sich schneller erholt gegenüber dem bisher am meisten etablierten konventionellen Operationsverfahren, der erweiterten sThx.
6. Ein Vergleich der Ergebnisse hinsichtlich der Verbesserung der MG nach den verschiedenen Operationstechniken war zur Bewertung des neuen Operationsverfahrens unbedingt erforderlich. Die auf dem höchsten erreichbaren Evidenzniveau unter Einbeziehung aller an der Charité vorgenommenen Thx mögliche Untersuchung war eine retrospektive matched-pair-Studie. Die Vollremission der MG und die quantitative Bewertung der MG-Symptomatik sollten in dieser Studie untersucht werden.
7. Es war die zusammenfassende Aufgabe dieser Arbeit, aus den erhaltenen Ergebnissen die zukünftige Perspektive der tThx abzuleiten.

3. Material und Methoden

3.1 Retrospektive Analyse der Ergebnisse nach Thymektomie an der Chirurgischen Klinik der Charité 1983 - 1998

Anhand der statistischen Unterlagen und des Dokumentationssystems der Chirurgischen Klinik der Charité im stationären Betrieb und des Dokumentationssystems des operativen Bereiches wurden alle Patienten identifiziert, die im Zeitraum vom 01. Januar 1983 bis 31. Dezember 1998 eine Thx erhalten hatten. Alle verfügbaren Daten, die geeignet waren, den Standard der Thx der eigenen Klinik zu dokumentieren, wurden zunächst zu einer Parameterliste zusammengestellt. Es folgte die Erstellung einer Datenbank für die Thx bei MG (MS Excel, Microsoft Office 97, Redmond, WA, USA). Erfasst wurden die klinische Symptomatik und der Verbrauch an Cholinesterasehemmern sowie Immunsuppressiva anhand der Unterlagen der chirurgischen und der neurologischen Ambulanzen der Charité. Außerdem wurden die behandelnden Neurologen konsultiert. Die Patienten erhielten eine aktuelle Follow-up-Untersuchung zur Frage der funktionellen Verbesserung der MG im postoperativen Verlauf. Um die Repräsentanz der Ergebnisse dieser retrospektiven Untersuchung zu erhöhen, wurden die Daten einer Kohorte von 58 Patienten mit einem kompletten Follow-up von mindestens 8 Jahren analysiert. Somit konnte der Zeitbezug der erreichten Besserung der MG nach Thx eindeutig geklärt werden. Unter dieser Voraussetzung wurde die Quantifizierung der Besserung der MG nach der Klassifikation von Viets und Schwab vorgenommen [236]. Diese Klassifikation gestattet eine klare Bewertung des Therapieerfolges (Tab. 3-1).

Tab. 3-1: Klinische Besserung einer MG nach Thx in der modifizierten Klassifikation nach Viets/Schwab [236].

Gruppe	Klinisches Kriterium
A	Vollremission (keine Symptome, keine Medikation)
B	Signifikante Besserung der Symptomatik; Reduktion der Medikation um > 50 Prozent
C	Relative klinische Besserung unter gleichbleibender oder um \leq 50 Prozent reduzierter Medikation
D	Keine Besserung
E	MG – assoziierter Tod

Bei Patienten mit einem Thymustumor wurden zusätzlich die Parameter Überleben, Rezidiv- und Metastasenfreiheit überprüft.

Bei allen Patienten wurde die autoimmune und sonstige Begleitmorbidität erfaßt. Es erfolgte eine Stratifizierung der Patienten nach den Faktoren der Osseman-Klassifikation, dem Geschlecht, dem Alter zum Zeitpunkt der Operation, der Anamnesedauer der MG bis zur Thx und der Histologie des Thymus. Die prognostische Relevanz dieser Faktoren für die erreichbare Besserung der MG nach Thx wurde mit dem Chi-Quadrat-Test und Yates-Korrektur untersucht.

3.2 Entwicklung einer neuen Operationstechnik zur thorakoskopischen Thymektomie

3.2.1 Erfahrungen der konventionellen Thymektomie

Der Operationssitus bei einer Thx über den Zugangsweg einer links anterolateralen hohen Thorakotomie wurde mit dem bei einer partiellen oberen oder kompletten medianen Sternotomie verglichen. Der Ablauf der Operation bei jedem dieser beiden Zugangswege wurde in definierte Einzelschritte gegliedert. Die Zielstellung bestand darin, jeden der bei diesen Verfahren auszuführenden Operationsschritte durch eine thorakoskopische Präparation zu ersetzen.

3.2.2 Voraussetzungen durch die operative Thorakoskopie

Das gesamte für die operative Thorakoskopie zur Verfügung stehende Instrumentarium wurde hinsichtlich der Eignung für die Durchführung der tThx überprüft. Das harmonische Skalpell (vgl. 3.5.3) erschien besonders geeignet, das Gewebe am und unter dem N. phrenicus ohne Verletzung des Nerven zu präparieren. Die Gewebedurchtrennung erfolgt dabei durch Ultraschallenergie zwischen den Branchen eines speziellen Dissektors. Weitere Instrumente, wie Stieltupfer und Endodissektoren zur stumpfen Präparation und für Haltefunktionen sowie endoskopische Clipapplikatoren geeigneter Größe und ein endoskopischer Spül-Sauger, wurden zusammengestellt. Die Verwendung einer 5 mm- oder 10 mm-Kamera sowie einer 0 Grad- oder 30 Grad-Optik zur tThx sollten verglichen werden. Die Erfahrungen mit dem breiten Spektrum aller zu diesem Zeitpunkt bereits inaugurierten thorakoskopischen Techniken und Indikationen gingen in die Entwicklung der tThx ein.

3.2.3 Konzept der thorakoskopischen Thymektomie

3.2.3.1 Der Zugang

Es wurde eine Analyse der chirurgischen Zugangswege für alle bereits verfügbaren thorakoskopischen Operationen vorgenommen. Die Anzahl und die genaue Platzierung der Trokare mußten den Erfordernissen einer beidseitigen Exploration der Thymusloge im vorderen Mediastinum genügen. Dazu war ein angemessener Bewegungsradius der Instrumente erforderlich. Die Position der Trokare

in der für die meisten thorakoskopischen Eingriffe üblichen Lokalisation an der lateralen Thoraxwand wurde mit einer neuen Anordnung im vorderen Bereich der Brustwand verglichen. Vor- und Nachteile verschiedener Varianten der Lagerung der Patienten wurden zu einer standardisierten Lagerungsform verarbeitet. Verglichen wurden die Positionen der Rückenlagerung, der 30 Grad- und 45 Grad-Halbseitenlagerung sowie die strenge Seitenlagerung. Zusätzlich wurde der Beitrag einer leichten Trendelenburg-Lagerung untersucht. Die Hauptkriterien waren die Maximierung der Ergonomie durch schräge Einstellung der Ebene des vorderen Mediastinums und die komplikationsarme Lagerung des Armes auf der Seite des operativen Zuganges. Die Entwicklung dieser speziellen Armlagerung sollte eine axillare Trokarposition erlauben, von der aus auch der kardiophrenische Winkel zugänglich war. Außerdem sollten die Berücksichtigung anatomischer Gegebenheiten und die Vermeidung verzichtbarer Erweiterungen der Operationstechnik die Invasivität des Eingriffes minimieren. Für den Patienten und in manchen Fällen auch für die Indikationsstellung war die kosmetische Beeinträchtigung nicht unerheblich. Dafür sollte das neue Verfahren die beste Variante einer kompletten Thx darstellen.

3.2.3.2 Das Ausmaß der Resektion

Die Grundbedingung für die Entwicklung eines neuen Zugangs und einer neuen Technik zur Thx war die Erreichbarkeit einer vollständigen Thx, d.h. einer radikalen Thx. Deshalb mußte die Halsregion, ebenso wie der kardiophrenische Winkel, als kraniale und kaudale Begrenzung der Resektion zur Gewebepräparation erreichbar sein. Die jeweils kontralaterale Thymusloge mußte bis zum Verlauf des N. phrenicus präpariert werden. Für jede denkbare technische Komplikation während des Verlaufes der tThx sollte eine Variante der Erweiterung des Eingriffes oder einer Konversion zu einer konventionellen Thx-Form geplant werden.

3.2.3.3 Anatomische Studie zur Technik der thorakoskopischen Thymektomie

Es wurde eine anatomische Studie am humanen Leichenmodell durchgeführt. Die Voraussetzung dieses kooperativen Projektes war eine Bestätigung des entsprechenden Antrages durch die Fakultät der Medizinischen Wissenschaften in Katowice, Polen, sowie der Humboldt-Universität Berlin. Das experimentelle Design sollte zwei Fragen beantworten: Erstens, kann eine tThx genauso radikal durchgeführt werden wie eine Thx durch erweiterte mediane Sternotomie? Zweitens, ist ein Vorteil für die links- oder die rechtsseitige tThx nachweisbar? Zehn humane Leichname wurden alternierend für eine links- oder rechtsseitige tThx vorgesehen. In einer 30 Grad-Halbseitenlagerung wurden die Trokarpositionen zwischen dem 3. und 6. Interkostalraum so definiert, daß alle Trokare zwischen Medioklavikularlinie und vorderer Axillarlinie genau dem Verlauf der Submammärlinie folgen.

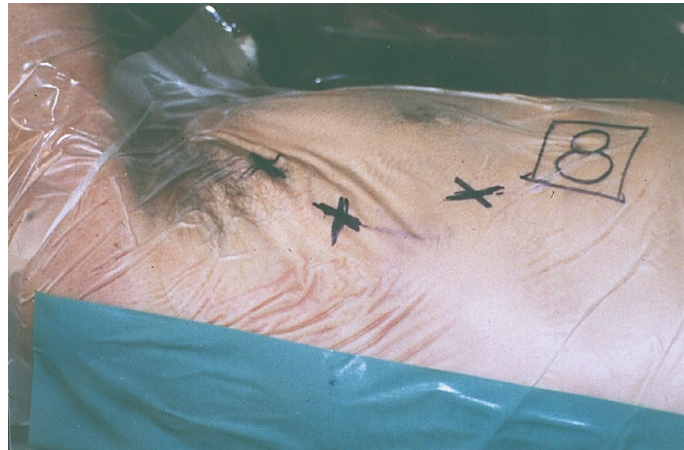
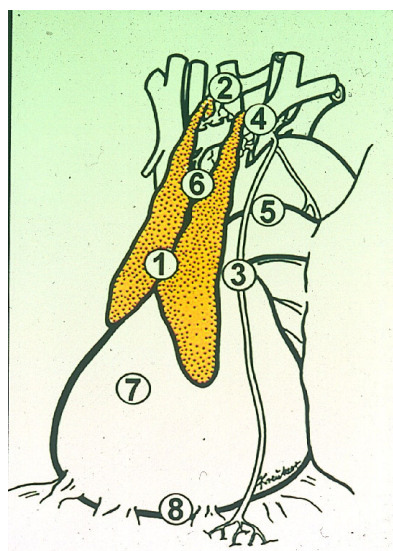


Abb. 3-1: Halbseitenlagerung links vor experimenteller tThx von rechts im Rahmen der human-anatomischen Studie.

Zusätzlich wurde während der tThx ein Vergleich von 0 Grad- und 30 Grad-Optik vorgenommen. Acht spezielle Lokalisationen im vorderen Mediastinum wurden hinsichtlich der kompletten Gewebedissektion in Anlehnung an Mineo et al. [190] untersucht: die Hauptlappen des Thymus, das prätracheale Gewebe, das Gewebe hinter dem N. phrenicus und der V. anonyma, das aorto-pulmonale Fenster, der aorto-kavale Graben und der perikardio-phrenische Winkel (Abb. 3-2).

Die exakte Anzahl und Konfiguration der Thymusvenen wurde aufgezeichnet. Jede Operation wurde vollständig mittels Video dokumentiert. Nach en-bloc Extraktion der Präparate wurde deren Größe und Gewicht bestimmt.



1. Hauptlappen des Thymus
2. Prätracheales Fettgewebe
3. Gewebe hinter- und unterhalb des N.phrenicus
4. Gewebe hinter der V.brachiocephalica sinistra
5. Aorto-pulmonales Fenster
6. Aorto-kavaler Graben
7. Vorderes mediastinales Fettgewebe
8. Perikardio-phrenisches Fettgewebe

Abb. 3-2: Schema der 8 Lokalisationen im vorderen Mediastinum, die zur Kontrolle der Radikalität der tThx experimentell überprüft wurden.

Unmittelbar danach wurde von einem unabhängigen Operationsteam eine komplette erweiterte mediane Sternotomie vorgenommen. Auf diese Weise wurde die Radikalität der tThx kontrolliert. Eine histologische Untersuchung erfolgte zur Feststellung des Vorhandenseins und der Verteilung ektopen Thymusgewebes im vorderen Mediastinum. Dazu wurde nach Fixierung in 10% gepuffertem Formalin (AFIP-grade) die Färbung der Resektionsränder mit üblicher Gewebetusche vorgenommen. Danach wurde das Präparat von kranial nach kaudal in 3 mm Scheiben lamelliert und schließlich in 35x25 mm große Gewebestücke zerteilt. Diese Proben wurden in Standardtechnik durch Hematoxylin/Eosin-Färbung als histologische Präparate aufgearbeitet. Bei der histologischen Untersuchung wurde dann die Differenzierung zwischen Thymusgewebe und lymphatischem Gewebe anderer Art (z.B. Lymphknoten) durch folgende Parameter erreicht: Vorhandensein von Hassall'schen Körperchen, lobulärer Architektur, einer fibrotischen Kapsel und die Lymphozyten umgebenden Septen. Im Zweifelsfalle wurde eine immunhistochemische Zusatzuntersuchung (CD-45, CD-3, Zytokeratin) durchgeführt.

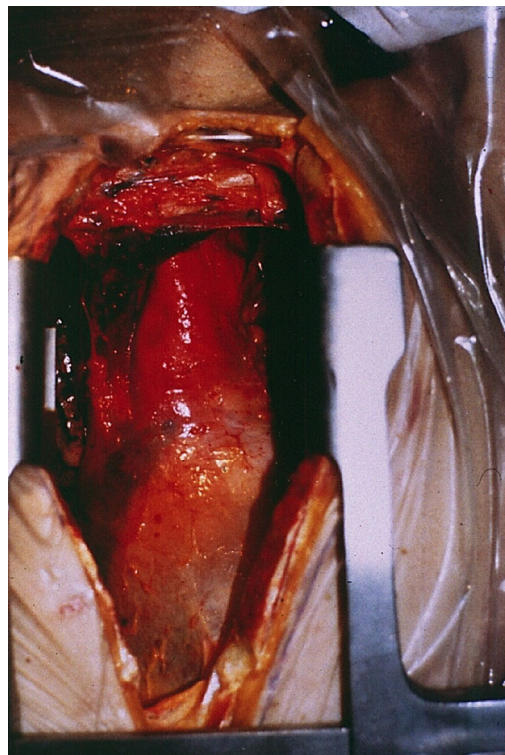


Abb. 3-3: Kontrolle des Situs durch komplette mediane Sternotomie unmittelbar nach tThx im human-anatomischen Modell (Präparat Nr. 8).

3.2.3.4 Perioperatives Management bei thorakoskopischer Thymektomie

Die Hauptindikation der tThx ist die MG. Für diese Patienten wurde ein standardisiertes perioperatives Vorgehen festgelegt: Präoperativ erfolgte eine Vorbereitung der Patienten unter der Maßgabe einer weitestgehenden Stabilisierung der MG-Symptomatik. Dabei wurde je nach allgemeinem Risikoprofil des Patienten eine bestehende immunsuppressive Medikation entweder reduziert bis zur Unterbrechung einer solchen Behandlung, wenn dies möglich erschien. Andererseits wurde versucht, auf eine noch nicht begonnene immunsuppressive Therapie vor der Thx zu verzichten. Die letzte orale Mestinon-Dosis erhielt der Patient vor der Narkoseeinleitung am Morgen der Operation. Das Narkoseregime entsprach den allgemein anerkannten Grundsätzen für die Narkoseführung bei operativen Eingriffen und gleichzeitig bestehender MG [145]. Es wurde unbedingt die Extubation am Ende der Operation angestrebt, um auch die erste Mestinondosis bereits wieder oral verabreichen zu können. Eine Frühmobilisation, Thromboembolieprophylaxe mit niedrigmolekularem Heparin und die Fortsetzung der präoperativen Medikation gehörten zum postoperativen Standardvorgehen.

3.3 Prospektive klinische Studie zur Operationstechnik und den Ergebnissen der thorakoskopischen Thymektomie

3.3.1 Studiendesign und Zielstellung

Auf der Grundlage der Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen mit der Erarbeitung eines standardisierten und technisch verfeinerten Operationsverfahrens zur tThx wurde eine monozentrische, prospektive klinische Studie durchgeführt. Die Zielstellung dieser Studie bestand in einer Bewertung der klinisch-technischen Durchführbarkeit und in der Analyse der damit erreichbaren Ergebnisse der tThx bei MG. Ausgehend vom Votum der Ethikkommission der Charité wurden Patienten nach schriftlicher Einwilligung für die Teilnahme an der Studie vorgesehen. Die im Zeitraum der prospektiven Untersuchung durch eine sThx operierten Patienten wurden, nicht randomisiert, mit den tThx-Patienten verglichen. Außerdem wurde in einer Pilotstudie an einem selektionierten Krankengut die mögliche Rolle der tThx für die chirurgische Therapie von Thymustumoren untersucht.

Nach der Parameterliste (vgl. 9.) der prospektiven Untersuchung wurde durch eine Reklassifikation erstmals die Bewertung der tThx anhand des Standards der „Myasthenia Gravis Foundation of America“ (MGFA) vorgenommen. Das „Medical Scientific Advisory Board“ (MSAB) der MGFA hatte 1997 eine Task Force gebildet, deren Aufgabe in der Erarbeitung eines einheitlichen Standards für die klinische Forschung zur Therapie der MG war. Das System der Empfehlungen für Standards der klinischen Forschung auf dem Gebiet der MG wurde 2000 publiziert [106]. Für folgende Parameter wurden spezielle, universell akzeptierte Klassifikationen angegeben:

- Klinische Klassifikation der MG

- Quantitativer MG-Score für die Schwere der Erkrankung
- Therapie-Status der MG
- Postinterventions-Status
- Thx-Klassifikation
- Klassifikation der Morbidität und Mortalität

Die Ergebnisse unserer Studie wurden nach diesen einheitlichen Richtlinien dargestellt. Die Schwere der MG wurde dabei nach dem „activities of daily living“-Score (ADL) quantifiziert [321] (vgl. Tab. 3-2).

3.3.1.1 Zielkriterien

Das Hauptzielkriterium der Studie war die Besserung der MG. Dabei erfolgte die Bewertung stratifiziert nach verschiedenen Graden der Besserung. Als Vollremission wurde das Erreichen der vollständigen Symptombefreiheit ohne Medikation über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr definiert.

Nebenzielkriterien waren die Komplikationen des Operationsverfahrens, die Beeinträchtigung der Patienten durch die Operation und die kurz- und mittelfristige Lebensqualität der Patienten unter besonderer Berücksichtigung der Kosmetik.

3.3.2 Patienten

3.3.2.1 Einschlußkriterien

Für die Durchführung der Studie wurden folgende Einschlußkriterien definiert:

- Sicherung der Diagnose einer MG
- Ausschluß eines Tumors oder präoperativer Tumorverdacht im Thymus mit Verdacht eines Masaoka-Stadiums \leq Stadium II
- Patientenalter \geq 18 Jahre ohne Festlegung eines Höchstalters
- Zustimmung zur Durchführung der perioperativen Untersuchungen (vgl. 3.3.2.5, 3.4)

3.3.2.2 Ausschlußkriterien

- Klinische Zweifel an der Diagnose der MG und/oder diskordante Befunde der Diagnostik
- Nachweis eines Thymustumors mit Masaoka-Stadium $>$ II in der präoperativen Diagnostik
- Patientenalter $<$ 18 Jahre
- Keine Zustimmung zu den perioperativen Untersuchungen

3.3.2.3 Präoperative Diagnostik

Die Sicherung der Diagnose einer MG umfaßte folgende Untersuchungen: Anamnese und Erhebung der klinischen Symptome, Tensilon-Test, Quantifizierung der Symptome durch den ADL-Score, elektrophysiologische Untersuchung durch Elektromyogramm (EMG) und Einzelfaser-EMG (SFEMG), Bestimmung des Antikörper-Titers für AchR-AK und Anti-Titin-AK, Klassifikation der MG nach Osserman, Thorax-Röntgen, Thorax-CT, Untersuchung der Lungenfunktion.

3.3.2.4 Operationsverfahren

In allen Fällen wurde eine komplette Thx angestrebt. Bei den Patienten wurde entweder eine tThx oder eine sThx vorgenommen. Die tThx erfolgte in der unter 4.2.2 angegebenen Technik über einen unilateralen linksseitigen Zugang. Die sThx wurde als komplette Sternotomie und durch die beidseitige Eröffnung der Pleurahöhlen als erweitertes Verfahren, wie von Bulkley et al. [27], Mulder et al. [197] und Masaoka et al. [179] angegeben, durchgeführt. Es wurde auf eine möglichst wenig invasive Technik der sThx Wert gelegt (vgl. 3.4.3).

3.3.2.5 Postoperatives Management

Es wurde nach Möglichkeit eine unmittelbar postoperative Extubation angestrebt. Danach erfolgte standardgemäß die Verlegung auf die neurologische Intensivstation zur Überwachung. Die präoperative Medikation wurde zunächst beibehalten, wobei regulär sofort eine orale Applikation der Cholinesteraseblocker aufgenommen und eine intravenöse Medikation vermieden wurde. Es erfolgte eine postoperative Analyse der komplexen Lungenfunktion im Vergleich zu den präoperativ gemessenen Ausgangswerten. Die wichtigsten Parameter der statischen und dynamischen Lungenfunktion (VC, FVC, FEV1 und PEF) wurden zwischen beiden Patientengruppen (sThx und tThx) verglichen. Die Durchführung der bettseitigen Spirometrie ist im Abschnitt 3.4.4 beschrieben.

Die Analyse des Analgetikabedarfs und des subjektiven Schmerzempfindens wurde nach der bei 3.4.4 angegebenen Methodik vorgenommen. Die durchschnittlichen, für beide Operationstechniken ermittelten Werte, wurden für jeden Zeitpunkt verglichen.

Für die Quantifizierung der MG-Symptomatik wurde der ADL-Score gewählt [321]. Der MG-ADL ist ein 8 Fragen umfassender Score für spezifisch MG-relevante Symptome. Die Kategorien sind von 0 (normal) bis 3 (am schwersten) hinsichtlich der Symptomausprägung graduiert. Zwei Fragen betreffen okuläre, 3 oropharyngeale, 1 respiratorische und 2 weitere Extremitätenfunktionen (Tab. 3-2). Die kumulativen ADL-Werte reichen somit von 0 bis 24 [321].

Tab. 3-2: Klassifikation des “activities of daily living”- Scores für die Quantifizierung der MG-Symptomatik [321].

	0	1	2	3
Sprechen	normal	vereinzelt undeutliche oder nasale Sprache	konstant undeutliche oder nasale Sprache	schwer zu verstehende Sprache
Kauen	normal	ermüdet bei fester Nahrung	ermüdet bei weicher Nahrung	Magensonde
Schlucken	normal	vereinzelt Würgen	häufiges Würgen	Magensonde
Atmen	normal	kurzatmig bei Anstrengung	kurzatmig in Ruhe	beatmungspflichtig
Beeinträchtigung beim Kämmen oder Zähneputzen	keine	macht Mühe, aber keine Pause nötig	Pausen sind nötig	Kann eine der Funktionen nicht ausführen
Beeinträchtigung beim Aufstehen von einem Stuhl	keine	leicht, benutzt manchmal Arme	mittel, benutzt immer Arme	schwer, benötigt Hilfe
Doppelbilder	keine	treten nicht täglich auf	täglich, aber nicht konstant	konstant
Ptoxis	keine	treten nicht täglich auf	täglich, aber nicht konstant	konstant

3.3.2.6 Morbidität/Komplikationen

Für alle Patienten, die innerhalb der prospektiven Studie analysiert wurden, erfolgte die Erfassung der prä- und postoperativen Morbidität sowie der intraoperativen Komplikationen entsprechend der im Anhang (vgl. 9.) angegebenen Parameterliste.

3.3.2.7 Laborparameter zum Vergleich der Invasivität von tThx und sThx

Zur Beurteilung des minimal-invasiven Charakters der tThx im Vergleich zur sThx wurden perioperativ definierte Laborparameter bestimmt. Diese Untersuchung erfolgte bei 19 Patienten nach tThx und 14 Patienten nach sThx. Mit Ausnahme des C-reaktiven Proteins (CrP), das im Institut für

Klinische Biochemie der Charité bestimmt wurde, erfolgten alle anderen Messungen im Institut für Klinische Immunologie der Charité. Neben der Bestimmung der absoluten Zellzahlen von Leukozyten, Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten im peripheren Blut erfolgte die Analyse des Differentialblutbildes durch automatische und Handzählung. Weiterhin wurden zur Beurteilung der Immunkompetenz und damit einer eventuell eintretenden postoperativen Immundepression mittels Durchflußzytometrie die T-Lymphozyten (CD3+, Immunotech, Coulter Company, France) und die Monozyten (HLA-DR+, Becton Dickinson, Heidelberg, CD86+, Becton Dickinson, Heidelberg, CD71+, Immunotech, Coulter Company, France) bestimmt. Schließlich wurden spezifische Parameter der inflammatorischen Antwort des Organismus auf das Trauma des operativen Eingriffes und der metabolischen Stressantwort auf die Operation bestimmt. Im Einzelnen erfolgte die Messung der Plasmakonzentrationen von CrP (turbidimetrische Bestimmung, Hitachi-Analyse-Automat, Roche, Mannheim), Procalcitonin (PCT, Immunoluminometrischer Assay, Brahms AG, Hennigsdorf), Interleukin (IL)-6 (Immulate, sequentieller immunometrischer Assay), Tumornekrosefaktor (TNF)- α (Immulate, sequentieller immunometrischer Assay) und löslicher IL-2-Rezeptor (sIL-2R, Immulate, sequentieller immunometrischer Assay). Schließlich wurde die Bestimmung des Dihydroepiandrosteronsulfats (DHEA-S, Immulate, Festphasen-Chemolumineszenz-Enzymimmunoassay) im Serum der Patienten vorgenommen. Hierzu erfolgten Blutentnahmen zentral- bzw. peripher venös zu verschiedenen Zeitpunkten vor, während und nach der Operation. Das genaue Procedere ist in Tab. 3-3 dargestellt.

Tab. 3-3: Schema der Analyse des perioperativen immunologischen Status des Patienten hinsichtlich ausgewählter Parameter des pro- und antiinflammatorischen Systems.

Zeitpunkt	Parameter	Blutentnahme
präoperativ	Immunstatus mit CD3+/HLA-DR+/CD71+/CD86+	10 ml Citratblut
	Differentialblutbild (handdiff. + automatisch)	2,7 ml EDTA-Blut
	IL-6, TNF- α , sIL-2R, PCT, CrP	2,7 ml EDTA-Blut
4h postoperativ	IL-6, TNF- α , sIL-2R, PCT, CrP, DHEA-S	2,7 ml EDTA-Blut
1d postoperativ	Immunstatus mit CD3+/HLA-DR+/CD71+/CD86+	10 ml Citratblut
	Differentialblutbild (handdiff. + automatisch)	2,7 ml EDTA-Blut
	IL-6, TNF- α , sIL-2R, PCT, CrP, DHEA-S	2,7 ml EDTA-Blut
3d postoperativ	Immunstatus mit CD3+/HLA-DR+/CD71+/CD86+	10 ml Citratblut
	Differentialblutbild (handdiff. + automatisch)	2,7 ml EDTA-Blut
	IL-6, TNF- α , sIL-2R, PCT, CrP, DHEA-S	2,7 ml EDTA-Blut
7d postoperativ	Immunstatus mit CD3+/HLA-DR+/CD71+/CD86+	10 ml Citratblut
	Differentialblutbild (handdiff. + automatisch)	2,7 ml EDTA-Blut
	IL-6, TNF- α , sIL-2R, PCT, CrP, DHEA-S	2,7 ml EDTA-Blut

3.3.3 Datenanalyse

Die prospektive Erfassung der Daten beinhaltete die im Anhang (vgl. 9.) detailliert aufgeführten Parameter. Es wurde eine Datenbank unter Benutzung des Systems Microsoft Access 2000 (MS Office, Microsoft, Redmond, WA, USA) angelegt.

3.3.3.1 Statistik

Die Länge des Follow-up wurde durch deskriptive Datenanalyse hinsichtlich des Vorliegens einer Normalverteilung getestet. Hierzu wurde der Test nach Lilliefors, eine Modifikation des Kolmogorov-Smirnov-Tests angewendet. Die Vollremission wurde prospektiv nach der am meisten akzeptierten Methode für zeitkorrigierte Ergebnisse, der Berechnung für kumulative Wahrscheinlichkeiten (Produkt-Limit-Methode) nach Kaplan-Meier [117] bewertet. Die Laborparameter wurden jeweils als Medianwerte mit Range angegeben. Zur Detektion von globalen Unterschieden der Laborparameter wurde eine zweiseitige Varianzanalyse vorgenommen. Bei Feststellung globaler Unterschiede wurden Unterschiede zwischen beiden Gruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten mittels 2-Stichproben Mann-Whitney U-Test analysiert. Unterschiede innerhalb einer Gruppe (tThx- oder sThx-Patienten) gegenüber dem Ausgangswert wurden mit dem Wilcoxon-Rangsummen-Test für 2 abhängige Stichproben analysiert. Die Datenanalyse erfolgte mittels des Statistik-Computerprogramms SPSS (Version 11.0.1 für Windows, SPSS Inc., Chicago, ILL, USA).

3.4 Prospektiv-randomisierte Studie zum Vergleich der Atemfunktion nach thorakoskopischer Thymektomie und Thymektomie durch mediane Sternotomie

3.4.1 Hypothesen, Endpunkte und Fallzahlschätzung

Die Hypothese war, daß die Lungenfunktion postoperativ weniger stark vermindert ist und sich schneller erholt nach einer tThx im Vergleich zur sThx. Diese Hypothese wurde durch die Analyse des postoperativen Verlaufes von VC, FVC, FEV1 und PEF überprüft. Die Fallzahlschätzung zur Überprüfung der Hypothese wurde nach der Methode von Altman vorgenommen [7]. Die FVC und die FEV1 dienten als Hauptzielkriterien für die Fallzahlschätzung. Die erwartete Verringerung der FVC- und FEV1-Werte nach konventioneller sThx betrug 50+/-35%. Eine Differenz von 45% zwischen den postoperativen Werten der FVC und der FEV1 der Patienten der tThx- und der sThx-Gruppe könnte in einem zweiseitigen Test mit einem Alpha-Fehler von 0,05 und einem Beta-Niveau von 0,02 (Power 80%) mit 10 Patienten in jeder Gruppe erfaßt werden.

3.4.2 Studiendesign

In einer prospektiven Studie wurden 20 Patienten mit einer MG für eine tThx (n=10) durch linksseitigen 3-Trokar-Zugang oder eine sThx (n=10) in erweiterter Form randomisiert. Patienten mit bestätigter Diagnose einer MG der Stadien I, IIa oder IIb nach Osseman und Jenkins [222], die sich im Alter zwischen 15 und 69 Jahren befanden und für eine Thx vorgesehen waren, wurden in die Studie eingeschlossen. Patienten mit präoperativem Verdacht auf Vorliegen eines Thymoms wurden von der Studie ausgeschlossen. Das Votum der lokalen Ethikkommission und das Einverständnis des Patienten waren Voraussetzung zur Aufnahme in die Studie. Die medikamentöse Therapie der MG wurde vor der Thx weitestgehend optimiert. Die Anästhesie wurde standardisiert von einem einheitlichen Team mit Vorbereitung zur Einlungenbeatmung unter Verwendung eines Doppellumentubus durchgeführt.

3.4.3 Operationstechnik

Technische Verfeinerungen der Operationstechnik führten zu einem standardisierten Vorgehen der tThx, welches bereits beschrieben wurde [261] (vgl. 4.2.2). Jede Operation wurde mittels Videoaufzeichnung dokumentiert. Die effektivste Technik zur Vermeidung einer Blutung während der Präparation oder einer Verletzung essentieller Strukturen, wie des N. phrenicus bei radikaler Resektion, war die Dissektion mittels des sog. harmonischen Skalpell durch Ultraschallenergie zur Gewebedurchtrennung (UltraCision; Ethicon Endo Surgery Inc, Cincinnati, OH, USA). Das en-bloc Resektat und das separat resezierte kardiophrenische Gewebe wurden dann in einem Beugebeutel entfernt.

Die komplette mediane Sternotomie wurde als erweiterte konventionelle Operationstechnik zur Thx, wie durch andere Autoren ebenfalls beschrieben, durchgeführt [109,176,319]. Allerdings wurden Modifikationen mit dem Ziel weitgehend sparsamer Invasivität angewendet. In Kürze beschrieben, wurde in Rückenlage des Patienten eine Längsinzision der Haut, beginnend 4 cm kaudal des Jugulums und bis 4 cm kranial des Xiphoids reichend, vorgenommen (Abb. 3-4). Nach subkutaner Mobilisation des Gewebes und vollständiger Sternumdurchtrennung wurde das gesamte mediastinale Weichteilgewebe von der Schilddrüse kranial bis zum Zwerchfell kaudal und zwischen beiden Nn. phrenici lateral einschließlich des Thymus entfernt. Beide Pleurahöhlen wurden zur Inspektion der Lungenhilusstrukturen und zur kompletten Resektion des kardiophrenischen Fettgewebes eröffnet.

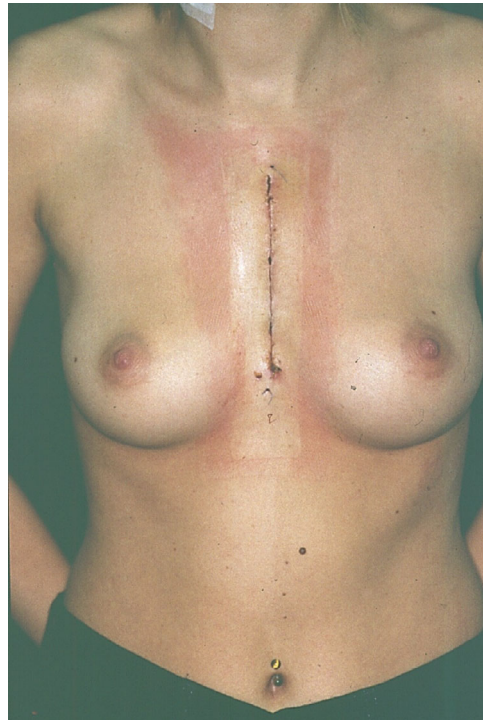


Abb. 3-4: Sparsame und tief angesetzte Hautinzision zur sThx (Operationsergebnis am 7. postoperativen Tag).

Das Sternum wurde anschließend durch resorbierbare Einzelknopfnähte verschlossen. Alle Patienten wurden unmittelbar nach der Operation extubiert.

3.4.4 Postoperative Lungenfunktion und Analgesie

Die bettseitige Spirometrie (Flow Screen Version 2.1; Firma Erich Jaeger, Würzburg, BRD) wurde in Rückenlage des Patienten mit um 45 Grad angehobenem Oberkörper durchgeführt. Jeder Test wurde dreimal wiederholt und das beste Resultat für die weitere Analyse verwandt. Die Spirometrie wurde präoperativ, zweimal am Tag bis zum 3. postoperativen Tag und einmal pro Tag vom 3. bis zum 6. postoperativen Tag vorgenommen. Das bessere der beiden Ergebnisse der Funktionsuntersuchungen in den ersten 3 postoperativen Tagen wurde für die weitere Analyse verwendet. Alle Werte gingen als Prozentsatz der individuellen präoperativen Atemfunktionstests in die Datenanalyse ein. Die Resultate der Spirometrie wurden durch eine präoperative und eine am 6. postoperativen Tag durchgeführte Ganzkörperplethysmographie validiert.

Alle Patienten erhielten eine patientenkontrollierte Analgesie (PCA) durch intravenöse Morphinsulfatgabe solange wie erforderlich, ohne kontinuierliche Infusion. Die Dosierung der Einzelbolusgaben wurde in allen Fällen individuell dem Gewicht des Patienten angepaßt. Die verbrauchte Menge an Morphinsulfat wurde aus dem PCA-Modus der Applikation errechnet. Die subjektive Schmerzempfindung des Patienten wurde alle 12 Stunden durch eine visuelle Analogskala

eingeschätzt (VAS). Dabei wurde eine Skala von 1 bis 10 benutzt, und die Analgetikadosen wurden entsprechend angepaßt. Zur kompletten Evaluierung der postoperativen Schmerzen wurde der VAS-Score nicht nur im Ruhezustand des Patienten, sondern auch während der Inspiration, bei Mobilisation und beim Husten erfaßt. Die postoperative Morbidität wurde vollständig registriert.

Die klinische Verbesserung der MG nach Thx wurde nach der Klassifikation von Viets und Schwab bewertet [236].

3.4.5 Statistische Analyse

Nominaldaten mit Normalverteilung wurden als Mittelwert und Standardabweichung (+/-SD) angegeben und mit dem t-Test nach Student zwischen den Gruppen verglichen. Der Vergleich von Ordinaldaten erfolgte mit dem Fischer-Exakt-Test. Die Daten der Lungenfunktion und der VAS beider Gruppen wurden als Medianwerte mit Range angegeben und mittels Mann-Whitney U-Test sowie Kolmogorov-Smirnov-Test für nichtgepaarte nichtparametrische Daten verglichen. Wenn notwendig, wurde der Wilcoxon-Rangsummen-Test angewandt. Ein p-Wert von <0,05 wurde als Kriterium für Signifikanz betrachtet. Die statistische Analyse aller Daten wurde mit einer kommerziellen Software vorgenommen (SPSS for Windows, Version 9.0.1, SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

3.5 Matched-pair Analyse zum Vergleich von 3 verschiedenen Techniken zur Thymektomie

Es wurde eine retrospektive matched-pair Analyse vorgenommen mit dem Ziel, 3 verschiedene operative Zugangswege und Operationsmethoden zur Thx bei MG hinsichtlich der Verbesserung der MG und der perioperativen Morbidität zu vergleichen [263]. Die 3 Techniken waren die anterolaterale Thorakotomie (aThx), die sThx und die neue tThx. Die präoperative Dauer der MG und die Operationszeit wurden erfaßt. Die Hauptzielkriterien waren die komplette Remission der MG, ermittelt durch Kaplan-Meier Analyse, sowie die Quantifizierung der Symptome und spezifischen Zeichen der MG zum Zeitpunkt des letzten Follow-up (ADL, vgl. 3.3).

3.5.1 Chirurgische Technik

Alle Operationen wurden von einem Team durchgeführt, das auf die Durchführung der Thx spezialisiert war. Dieses Team besaß umfangreiche Erfahrung in der Kooperation zwischen neurologischer, chirurgischer und anästhesiologischer Behandlung der MG. Die Operationstechnik der Patienten, die in dieser Studie erfaßt wurden, kann wie folgt zusammengefaßt werden: Die aThx wurde über eine linksseitige anterolaterale Standardthorakotomie im 4. ICR mit der Intention vorgenommen, eine komplette Resektion des vorderen mediastinalen Gewebes einschließlich der Thymusdrüse, wie von LeBrigand et al. [152] und von Wolff et al. beschrieben, zu erreichen [322]. Für den erweiterten Zugang der sThx wurde eine komplette mediane Sternotomie mit Eröffnung

beider Pleurahöhlen durchgeführt, wie bei Mulder et al. [197] und Bulkley et al. dargestellt [27,34]. Die tThx wurde in der von unserer Arbeitsgruppe publizierten Technik ausgeführt [261] (vgl. 4.2.2). In Kürze beschrieben, erhielten die Patienten einen linksseitigen unilateralen thorakoskopischen 3-Trokar Zugang. Die laterale Inzision der mediastinalen Pleura erfolgte entlang des N.phrenicus von den unteren Ausläufern der Hauptlappen des Thymus bis zum oberen Winkel des Halsübergangs, wo die Präparation dann nach kranial fortgesetzt wurde. Nach retrosternaler Inzision der Pleura nach kaudal zum Zwerchfell wurde die gesamte mediastinale Gewebeportion von der Oberfläche des Perikards mobilisiert. Die Exposition der V. anonyma erlaubte die Präparation und Clipligatur der Thymusvenen. Die en-bloc Thx wurde durch sorgfältige Präparation und Dissektion der beiden oberen Thymuspole und die anschließende Resektion des perikardiophrenischen Gewebes komplettiert.

3.5.2 Morbidität

Die Gesamtmorbidität wurde in Wundkomplikationen (Serom, Wundinfektion, Sternumosteomyelitis, Narbenbeschwerden) und pulmonale Morbidität (Pneumonie, Atelektase, Dystelektase, Pleuraerguß, Parenchymfistel, verlängerte Drainagezeit, Blutung) unterteilt. Eine Nervenverletzung oder andere Blutungen wurden als sonstige Morbidität erfaßt. Als Fall von Morbidität wurden alle leichten und schweren Ereignisse bewertet, die eine Form konservativer oder chirurgischer Behandlung erforderten.

3.5.3 Statistik

Die Daten der präoperativen Anamnesedauer, der Länge des postoperativen Follow-up und die ADL-Werte wurden als Medianwerte (Range) angegeben und mit dem Mann-Whitney U-Test und dem Kolmogorov-Smirnov-Test für nichtgepaarte nichtparametrische Daten zwischen den Gruppen verglichen. Die Operationsdauer wurde als Mittelwert mit Standardabweichung (+/-SD) angegeben und mit dem Student-t-Test zwischen den Gruppen verglichen. Wenn angebracht, wurde der Wilcoxon-Rangsummen-Test angewendet. Die Prozentsätze der postoperativen Morbidität wurden mit dem Chi-Quadrat-Test zwischen den Gruppen verglichen. Die komplette Remission der MG wurde nach der Kaplan-Meier-Methode bestimmt und durch den Log-Rank-Test analysiert. Ein p-Wert <0,05 wurde als Kriterium für Signifikanz angesehen. Die statistische Analyse aller Daten wurde mit einem kommerziellen Softwarepaket vorgenommen (SPSS für Windows, Version 10.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

4. Ergebnisse

4.1 Retrospektive Analyse der Ergebnisse der Thymektomie an der Chirurgischen Klinik der Charité 1983 - 1998

Zwischen 1. Januar 1983 und 31. Dezember 1998 wurden an der Chirurgischen Klinik der Charité 154 Patienten thymektomiert. Davon wurden 130 Patienten im Rahmen der Therapie einer MG operiert. Bei 24 Patienten bestand der Nachweis eines Thymoms oder der Verdacht auf Vorliegen eines Thymoms bzw. einer vorderen mediastinalen Raumforderung mit der Indikation zur operativen Entfernung. Neunzehn Patienten standen aus verschiedenen Gründen nicht für eine vollständige Follow-up Untersuchung zur Verfügung und wurden deshalb aus dem betrachteten Patientenkollektiv ausgeschlossen. Bei einem Patienten traten im weiteren postoperativen Verlauf Zweifel an der Diagnose einer MG auf. Es wurde ein Kerans-Sayre-Syndrom diagnostiziert. Somit wurden 111 von 130 thymektomierten MG-Patienten (85,4%) im Rahmen der Nachbeobachtung erfaßt. Konsultationen im Dispensaire der Charité oder bei dem jeweiligen behandelnden Neurologen fanden mindestens alle 6 Monate statt. Das mediane Follow-up (Range) zum Zeitpunkt der retrospektiven Analyse betrug 92 (4-192) Monate.

Achtundfünfzig der 111 Patienten mit einer MG (46 ohne Thymom) erreichten im Beobachtungszeitraum ein Follow-up von mindestens 8 Jahren. Die Betrachtung dieser Kohorte lieferte die Ergebnisse mit der höchsten erreichbaren Evidenz. Die erzielte Besserung der MG definierte den internen Maßstab für ein neues Operationsverfahren zur Behandlung der MG. In der Tab. 4-1 ist die Analyse des Besserungsverlaufes der MG nach Thx für die Kohorte der 58 Patienten dargestellt.

Tab. 4-1: Besserung der MG nach der Klassifikation von Viets/Schwab. Ergebnisse einer Kohortenstudie von 58 Patienten nach Thx über mindestens 8 Jahre.

	½ J.	1J.	2J.	3J.	4J.	5J.	6J.	7J.	8J.
A	1 (1,7%)	4 (6,9%)	8 (13,8%)	10 (17,2%)	13 (22,4%)	15 (25,9%)	16 (27,6%)	16 (27,6%)	16 (27,6%)
B	5 (8,6%)	15 (25,9%)	14 (24,1%)	20 (34,5%)	22 (37,9%)	22 (37,9%)	23 (39,7%)	24 (41,4%)	24 (41,4%)
C	41 (70,7%)	28 (48,3%)	27 (46,6%)	8 (13,8%)	16 (27,6%)	15 (25,9%)	13 (22,4%)	12 (20,7%)	11 (19,0%)
D	11 (19,0%)	8 (13,8%)	6 (10,3%)	6 (10,3%)	4 (6,9%)	3 (5,2%)	3 (5,2%)	3 (5,2%)	3 (5,2%)
E	0 (0,0%)	3 (5,2%)	3 (5,2%)	3 (5,2%)	3 (5,2%)	3 (5,2%)	3 (5,2%)	3 (5,2%)	4 (6,9%)

Ergänzend lassen sich aus der analogen graphischen Darstellung der Besserungsgruppen nach Viets/Schwab in der Kohorte folgende Ergebnisse erkennen (Abb. 4.1): Sowohl die Zahl der Vollremissionen (Gruppe A) als auch die Anzahl der Patienten mit einer weitgehenden klinischen Besserung und Reduktion der Medikation um mehr als 50% (Gruppe B) stiegen mit zunehmender

Länge des Follow-up. Die Anzahl der Patienten in Gruppe C (deutliche Besserung bei Reduktion der Medikamente um bis zu 50%) verringerte sich zugunsten der beiden ersten Gruppen. Die Anzahl der Patienten in Gruppe D (keine Besserung) verringerte sich ebenfalls in den ersten 5 Jahren des Follow-up, blieb danach allerdings über die gesamte weitere Nachbeobachtungszeit relativ konstant.

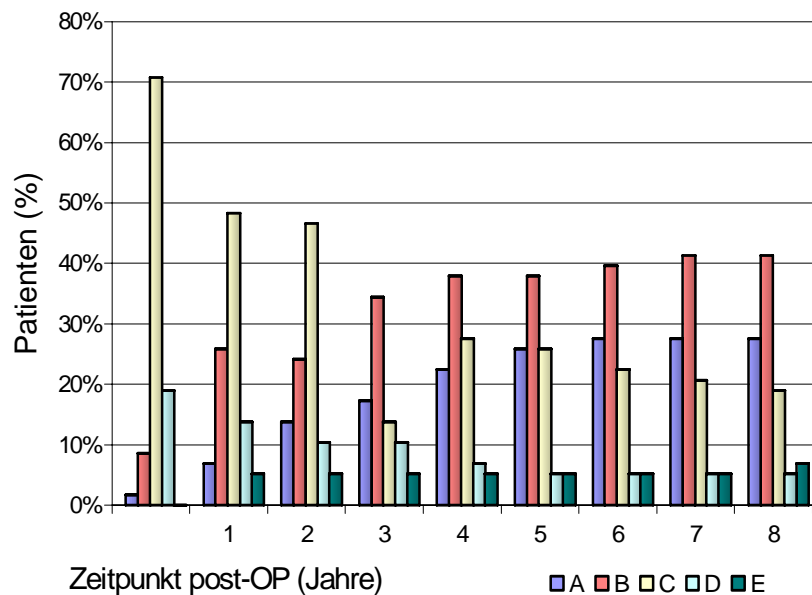


Abb. 4-1: Verbesserung der MG nach Viets/Schwab bei Patienten nach konventioneller Thx. Ergebnisse einer Kohortenstudie über mindestens 8 Jahre.

Der größte Teil unserer Patienten in der Kohorte erfuhr eine deutliche Besserung ab zweiter Hälfte des ersten postoperativen Jahres bis zum 5. postoperativen Jahr. Danach stellte sich nur noch in wenigen Fällen eine weitere Besserung der MG ein. Nach 8 Jahren befanden sich 16 der 58 Patienten (27,6%) in Vollremission, waren also ohne Medikamente völlig symptomfrei. Bei 11 von 23 Patienten der Gruppe B konnte die Mestinon-Dosis gegenüber der präoperativ eingenommenen Menge um mehr als die Hälfte reduziert werden. In den anderen 12 Fällen dieser Gruppe gelang die Dosisreduktion der Cholinesterasehemmer unter zusätzlicher Einnahme von Azathioprin in einer Dosierung von 1-3 x 50 mg/d. Während bei 5 Patienten der Gruppe C nach Viets/Schwab ohne Immunsuppressiva unter gleichbleibender Mestinon-Dosis eine zufriedenstellende Therapie der MG-Symptome bei deutlich geringeren Beschwerden gelang, war dies bei den restlichen 6 Patienten der Gruppe C nur unter additiver immunsuppressiver Therapie zu erreichen. Eine Verschlechterung ihres bereits präoperativ instabilen Verlaufes der MG erfuhren 3 der 58 Patienten. Diese Patienten erhielten eine Kombinationstherapie aus hochdosierten Cholinesterasehemmern, Steroiden und Azathioprin. Während der Follow-up Untersuchung der Kohorte wurde kein Rezidiv, keine Metastasierung und auch kein thymombedingter Todesfall innerhalb der Gruppe der Patienten mit Thymom registriert.

Eine Stratifizierung nach den Faktoren der präoperativen Klassifikation nach Osserman, dem Geschlecht, dem Alter, der Anamnesedauer der MG bis zur Thx und der Histologie lieferte die in den nachfolgenden Tabellen (Tab. 4.2-Tab. 4.6) dargestellten Ergebnisse.

Tab. 4-2: Besserung der MG nach Thx in Relation zur präoperativen Klassifikation der MG nach Osserman (§ ein Pat. mit okulärer MG erreichte nach 1/2 Jahr Gruppe B und behielt diese weiterhin bei).

MG-Stadium	Patientenzahl	A	B §	C	D	E	A+B (%)	A-C (%)
IIa	(n = 18)	5	7	4	2	0	66,7 *	88,9 *
IIb	(n = 31)	9	12	9	0	1	67,7 *	96,7 *
III + IV	(n = 8)	1	2	2	1	2	37,5	62,5

* p < 0,001

Tab. 4-3: Besserung der MG nach Thx in Relation zum Geschlecht.

Geschlecht	Patientenzahl	A	B	C	D	E	A+B (%)	A-C (%)
Frauen	(n = 46)	13	15	13	3	2	60,9 *	89,1
Männer	(n = 12)	2	7	2	0	1	75	91,7

* p < 0,001

Tab. 4-4: Besserung der MG nach Thx in Relation zum Alter.

Alter	Patientenzahl	A	B	C	D	E	A+B (%)	A-C (%)
bis 30 Jahre	(n = 31)	11	12	7	1	0	74,2 *	96,8 *
über 30 Jahre	(n = 27)	4	10	8	2	3	51,8	81,4

* p < 0,001

Tab. 4-5: Besserung der MG nach Thx in Relation zur Anamnesedauer.

Anamnesedauer	Patientenzahl	A	B	C	D	E	A+B (%)	A-C (%)
bis 24 Monate	(n = 33)	8	17	5	1	2	75,8 *	90,9
über 24 Monate	(n = 25)	7	5	10	2	1	48	88

* p = 0,033

Tab. 4-6: Besserung der MG nach Thx in Relation zur Histologie; * Thymushyperplasie, Involution, Cysten; ** Thymom, Carcinoid.

Histologie	Patienten	A	B	C	D	E	A+B (%)	A-C (%)
* ohne Thymustumor	(n = 46)	14	18	10	3	1	69,5 *	91,2 *
** mit Thymustumor	(n = 12)	1	4	5	0	2	41,6	83,3

* p < 0,001

4.2 Entwicklung der neuen Technik der thorakoskopischen Thymektomie

4.2.1 Anatomische Studie zur Technik der thorakoskopischen Thymektomie

4.2.1.1 Chirurgische Technik

Das humane Leichenmodell war sowohl für die Durchführung als auch für die Evaluation der tThx geeignet. Als ein Ergebnis der anatomischen Studie wurde die Technik der tThx verfeinert und das operative Vorgehen in folgender Weise standardisiert: Der Vergleich von 0 Grad- und 30 Grad-Optik ließ klar die Vorteile der 30 Grad-Optik für die komplette Visualisierung des vorderen Mediastinums unter spezieller Beachtung der kontralateralen Seite erkennen. Die Präparation beginnt mit der Inzision der mediastinalen Pleura am kaudalen Ende der Thymushauptlappen. Diese Inzision wird nach kranial entlang des N. phrenicus fortgesetzt. Dabei muß in jedem Fall der Nerv sorgfältig geschont werden, wie am Beispiel eines rechtsseitigen Zuganges der anatomischen Studie im Bereich des venösen Konfluens dargestellt ist (Abb. 4-2).

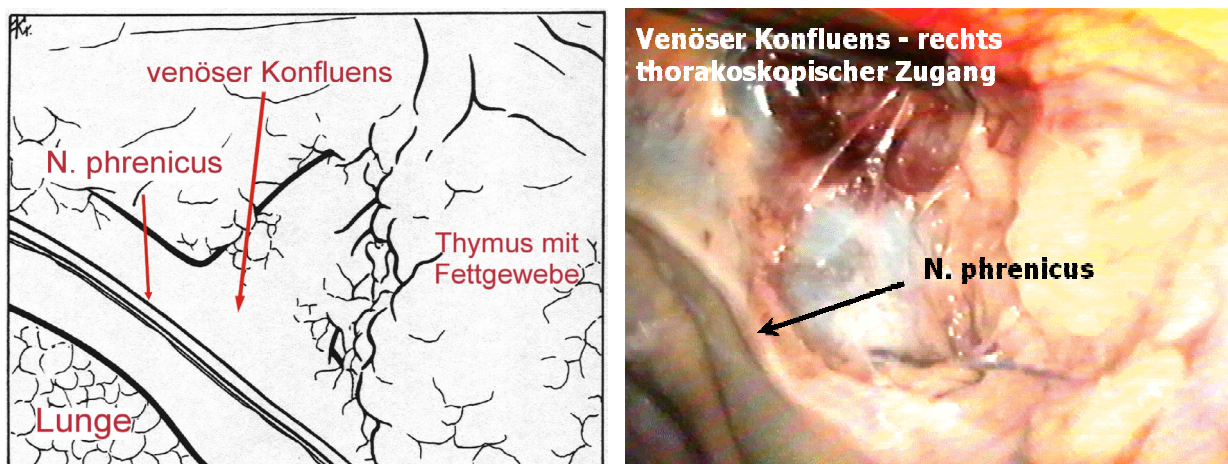


Abb. 4-2: Grenze der Präparation direkt am N. phrenicus über dem venösen Konfluens bei rechtsseitigem thorakoskopischem Zugang.

Die Inzision der mediastinalen Pleura wird dann bis zum oberen Ende fortgesetzt, wo der Übergang zum Halsbindegewebe eröffnet wird. Nun wird das vordere mediastinale Gewebe durch eine retrosternale Inzision bis hinunter zum Zwerchfell weiter mobilisiert. Während dieser Mobilisation muß die teilweise von retrosternal erfolgende Blutzufuhr zum Thymus durchtrennt werden. Gelegentlich benötigen retrosternale Äste der A. thoracica interna eine Clipligatur vor der Dissektion. Die gesamte Gewebeportion kann danach relativ leicht von der perikardialen Oberfläche abgelöst werden, indem eine stumpfe Dissektion in der richtigen Schicht erfolgt. Nach kompletter Exposition

der V. anonyma betrifft der nächste Schritt der Präparation die teilweise etwas anspruchsvolle komplette Darstellung der Thymusvenen, deren größte nach Keynes benannt ist (Abb. 4-3).

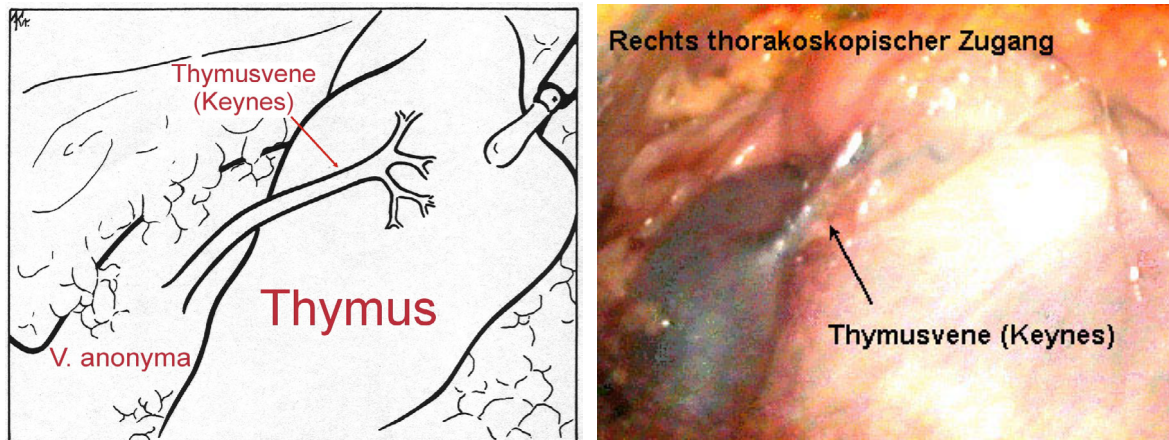


Abb. 4-3: Darstellung einer solitären Thymusvene (Keynes) mit Einmündung in die V. brachiocephalica sinistra. Rechtsseitige tThx.

Wir fanden in der anatomischen Studie die anatomischen Gegebenheiten mit den durchaus vorhandenen Variationen entscheidender für die erfolgreiche Dissektion dieser Venen als die Seite des chirurgischen Zuganges zur tThx. In dem experimentellen Setting der Studie war ein höherer Anteil mediastinalen Fettgewebes und sichtbaren Thymusgewebes als in den meisten klinischen Situationen vorhanden, was die radikale tThx in der Studie vergleichsweise sogar schwieriger erscheinen ließ.

4.2.1.2 Radikalität

Der Umfang der kompletten thorakoskopischen Präparation wird durch die Mobilisation der oberen Thymuspole bis zum Ligamentum thyro-thymicum in kranialer Richtung illustriert (Abb. 4-4).

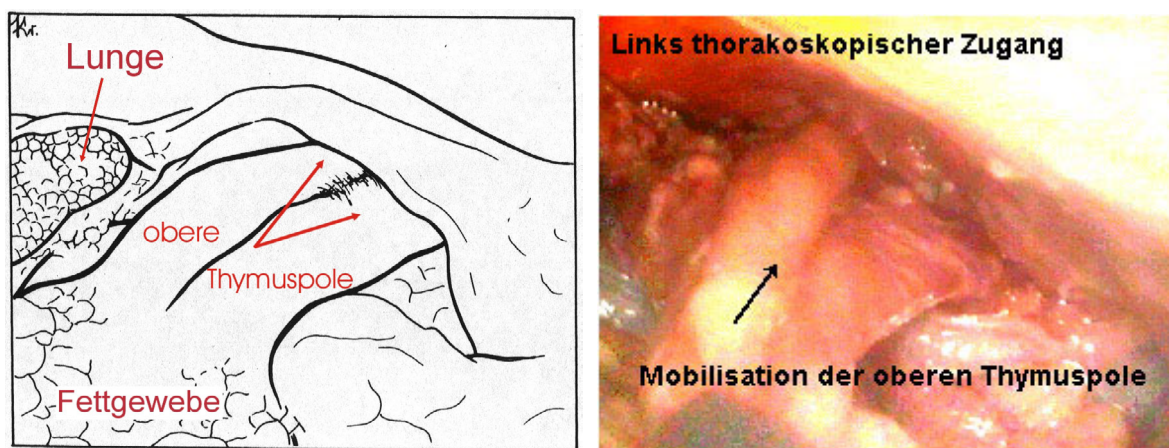


Abb. 4-4: Mobilisation der beiden oberen Thymuspole bei links thorakoskopischem Zugang.

Kaudal konnte die komplette Dissektion des Fettgewebes im kardiophrenischen Winkel vor der en-bloc Entfernung des Gesamtpräparates nachgewiesen werden (Abb. 4-5). Nach der Entfernung des

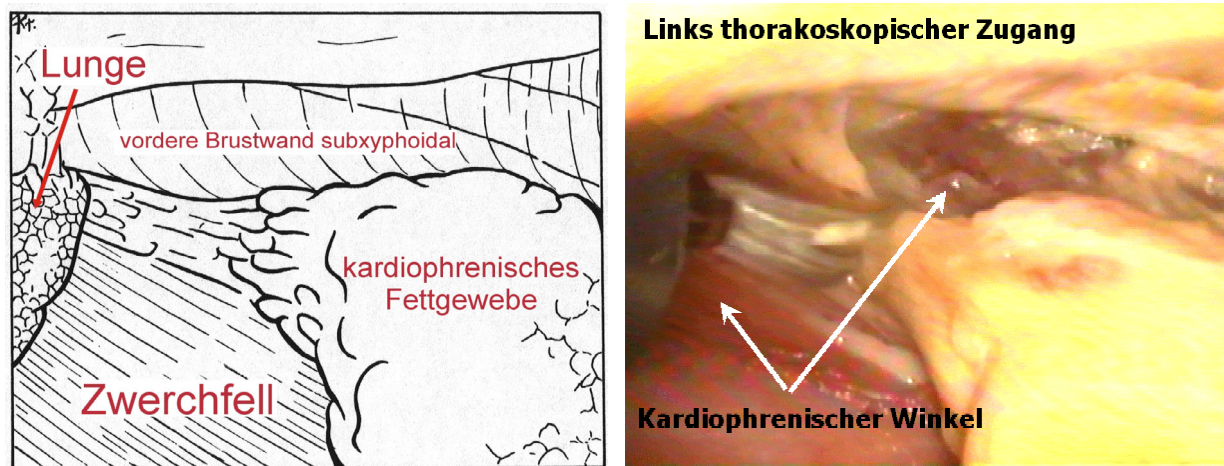


Abb. 4-5: Kompletierung der kaudalen Präparation im kardiophrenischen Winkel bei experimenteller tThx von links.

Bergebeutels zeigt die Größe des Präparates, daß eine radikale thorakoskopische Resektion erreicht wurde (Abb. 4-6, Tab. 4-7).

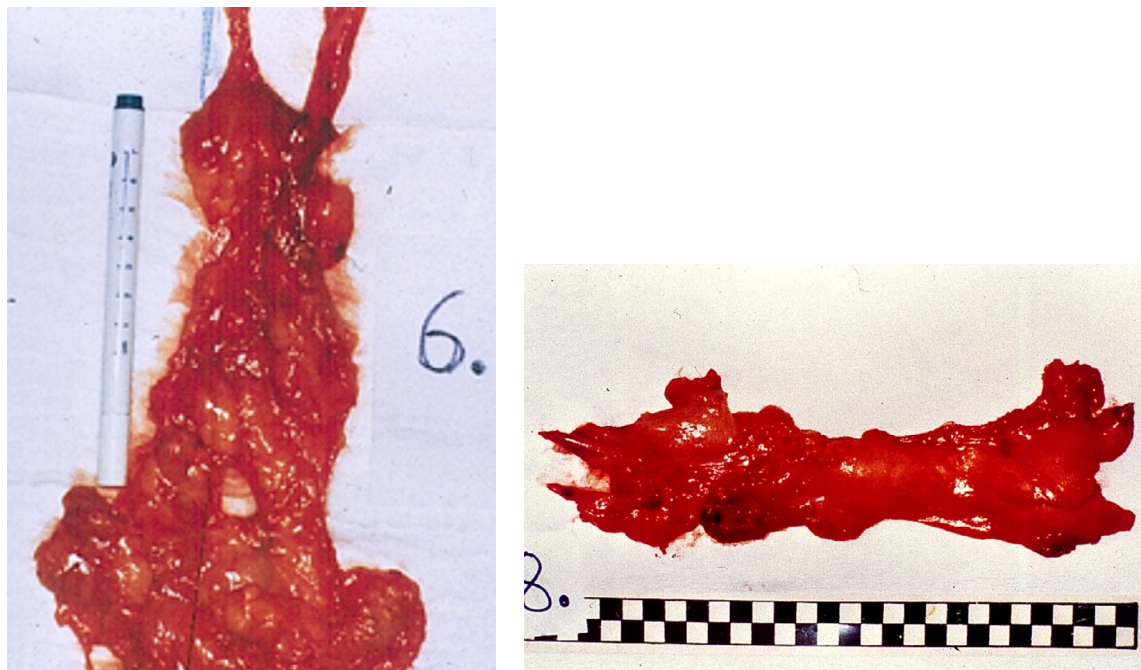


Abb. 4-6: Resektate nach en-bloc-tThx in der experimentellen human-anatomischen Studie.

Die Masse des resezierten mediastinalen Gewebes betrug 79,3+/-36,4 g (Mittelwert+/-SD). Die jeweilige Resektatgröße und der Nachweis von aberrantem Thymusgewebe sind detailliert in Tab. 4-8 dargestellt. Ektopes Thymusgewebe wurde bei 4 von 5 anatomischen Präparaten der Studie in jeder Gruppe nachgewiesen (Tab. 4-8). Die Verteilung des ektopen Thymusgewebes im vorderen Mediastinum ist ebenfalls in Tab. 4-9 dargestellt.

Tab. 4-7: Masse des durch die Thx resezierten mediastinalen Gewebes, angegeben als Mittelwert +/- SD. Vergleich der anatomischen Leichenstudie, der prospektiven klinischen Serie der tThx an der Charité und von Daten, die für die erweiterte beidseitig thorakoskopische und simultan zervikale Operation publiziert wurden.

tThx-Studien	Thymusgewicht (g)
Anatomische Studie (n=10)	79.3 +/- 36.4
Charité klinische Studie (n=60)	49,4 +/-18,7
Mantegazza et al. ^[170]	55.6 +/- 38.2

Tab. 4-8: Vergleich der Präparatgröße (in mm) und des Nachweises von aberrantem Thymusgewebe (*) bei links- und rechtsseitigem Zugang in der human-anatomischen Studie.

Nr.	tThx von links	tThx von rechts
1	160x80x60 *	130x80x40 *
2	110x90x40 *	150x90x40 *
3	130x70x50 *	90x60x40
4	150x130x60 *	180x150x100 *
5	100x80x40	80x60x40 *

Tab. 4-9: Verteilung von ektope Thymusgewebe im vorderen Mediastinum entsprechend der in Abb. 3-2 beschriebenen Positionen 1-8 nach experimenteller Thx in thorakoskopischer Technik. Die Summe gibt den Prozentsatz von allen 10 Präparaten an (+: ektope Gewebe nachgewiesen, -: ektope Gewebe nicht nachgewiesen).

Position Probe Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8
1	+	-	+	-	+	-	+	-
2	+	+	+	-	-	+	-	-
3	+	-	-	-	-	+	-	-
4	+	-	+	-	-	-	-	+
5	+	-	-	-	+	-	-	-
7	+	-	-	-	-	-	-	-
8	-	+	+	-	-	+	+	-
10	+	-	-	-	-	+	-	-
Total (%)	70	20	40	0	20	40	20	10

Tab. 4-10: Operationstechnische Daten für den Vergleich von links- und rechtsseitiger Technik der tThx in einer human-anatomischen Studie (alternierende Verteilung von 10 Leichnamen auf den links- und rechtsseitigen Zugang).

Parameter	Thorakoskopischer Zugang von links	Thorakoskopischer Zugang von rechts
Alter (Jahre)	70 +/- 6.6	65 +/- 14.5
Geschlecht (w/m)	2 / 3	3 / 2
Dauer (min.)	103 +/- 32	107 +/- 64
Gewicht der Probe (g)	83.2 +/- 27.2	75.4 +/- 43.4
Anzahl der präparierten Thymusvenen	2.0 +/- 0.9	2.2 +/- 0.4

Tab. 4-11: Anzahl der jeweils inkompletten Präparationen in 8 definierten Lokalisationen des vorderen Mediastinums. Vergleich von links- und rechtsseitiger tThx.

Mediastinale Lokalisation	Thorakoskopischer Zugang von links	Thorakoskopischer Zugang von rechts
1 – Thymuslappen	0	0
2 – Prätracheales Fettgewebe	2	2
3 – Gewebe hinter dem N. phrenicus	1 (rechts)	2 (links)
4 – Gewebe unterhalb der V. anonyma	0	1
5 – Aorto-pulmonales Fenster	0	4
6 – Aorto-kavalärer Graben	0	0
7 – Vorderes mediastinales Fettgewebe	0	0
8 – Kardio-phrenischer Winkel	1	1

Der linksseitige Anteil des Thymus war bei allen 10 Leichen der anatomischen Studie jeweils größer als der rechtsseitige Anteil. Die Ergebnisse der unabhängigen Kontroll-Sternotomie zur Überprüfung der Vollständigkeit bei den 10 experimentellen tThx sind in Tab. 4-11 dargestellt.

4.2.1.3 Links- oder rechtsseitiger Zugang

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in Alter und Geschlecht der verstorbenen Patienten deren Leichname in der anatomischen Studie untersucht wurden. Die mittlere Operationszeit (+/-SD) betrug etwa 2 Stunden für jeden der Zugänge (Tab. 4-10).

Es bestanden keine Unterschiede in der Präparatgröße oder dem Prozentsatz ab aberranten Thymusgewebes zwischen links- und rechtsseitigem Zugang (Tab. 4-8). Die mittlere Masse des resezierten Gewebes (+/-SD) betrug 83 g für die linksseitigen und 75 g für die rechtsseitigen tThx. Die Menge des resezierten mediastinalen Gewebes war identisch mit den in der Literatur für offene konventionelle Thx mitgeteilten Ergebnissen. Im Mittel wurden 2 Thymusvenen auf jeder Zugangsseite registriert. Es wurde weder beim Zugang von links noch von rechts eine Vene übersehen, wie bei der sorgfältigen Kontrolle des Situs nach erfolgter tThx gezeigt wurde (Tab. 4-10). Die häufigsten Lokalisationen der venösen Drainage waren das Gebiet des venösen Konfluens in 6 Fällen und die vordere Wand der V. anonyma in 8 Fällen. Hinsichtlich der Radikalität der thorakoskopischen Operation war unter spezieller Beachtung der 8 ausgewerteten mediastinalen Regionen eine inkomplette Resektion geringfügig häufiger nach operativem Zugang von rechts (Tab. 4-11).

Alle 8 spezifischen Regionen des vorderen Mediastinums - mit Ausnahme des aorto-kavalen Grabens - konnten besser von links als von rechts visualisiert werden. Somit wäre eine rechtsseitige tThx vorteilhaft zur Resektion des Gewebes im aorto-kavalen Graben, während jedoch die Position des aorto-pulmonalen Fensters ausschließlich über eine linksseitige tThx erreichbar ist. Diese Region kann, realistisch betrachtet, nicht von rechts erreicht werden. Das Aufsuchen und die Exposition der V. anonyma scheint dagegen einfacher von der rechten Seite zu sein. Da das Herz den Raum in der linken Pleurahöhle limitierte, war eine sehr exakte Positionierung der Trokare entlang der Submammlinie eine Voraussetzung für die erfolgreiche tThx von der linken Seite, wohingegen der rechtsseitige Zugang eine größere Variation der Trokarplatzierung erlaubte. Dabei muß jedoch die Möglichkeit der Exploration der kontralateralen Seite für jeden der Zugänge gewährleistet sein. Der Winkel der V. brachiocephalica sinistra in Bezug zu Jugulum und Hals stellte sich bei der linksseitigen tThx als günstiger dar, um die im Halsbereich weit kranial erforderliche Dissektion der oberen Pole des Thymus zu ermöglichen.

4.2.2 Technik der thorakoskopischen Thymektomie

Im Ergebnis der Überlegungen aus Kapitel 3.2 und der experimentellen Erfahrungen (vgl. 4.2.1) wird hier die standardisierte klinische Durchführung der tThx beschrieben, wie sie als OP-Kurs in die Mediathek der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie aufgenommen wurde [258]. Die bevorzugte Lagerung ist eine 30 Grad-Halbseitenlagerung rechts (Abb. 4-7). Die Lagerung des linken Armes muß eine spätere Ausrichtung der thorakoskopischen Instrumente zur Präparation kaudal im kardiophrenischen Winkel einerseits und andererseits im Halsbereich des Patienten gestatten.

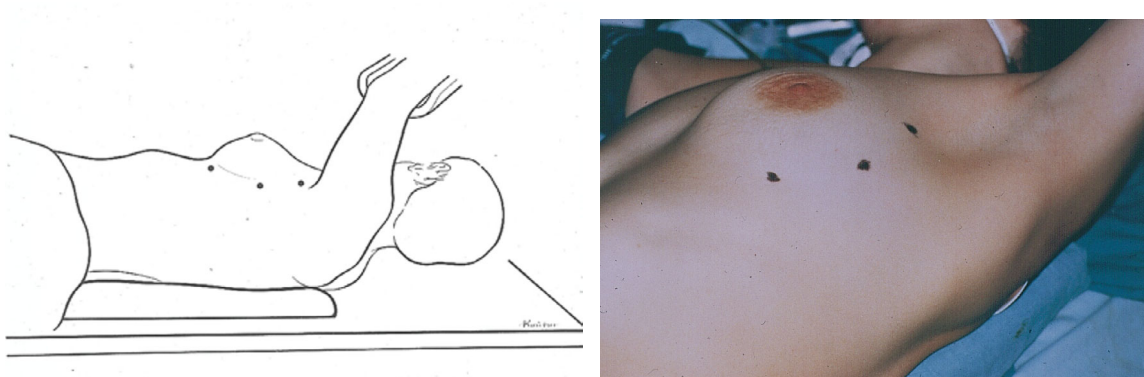


Abb. 4-7: Spezielle Lagerung des Patienten zur tThx in Halbseitenposition rechts mit weiter Überstreckung des linken Armes und Markierung der 3 Trokarinzisionen.

Der Operateur und sein Assistent stehen an der linken Seite des Patienten, die instrumentierende OP-Schwester steht links neben dem Assistenten (Abb. 4-8). Der Videoturm mit dem Monitor wird auf der rechten Seite des Patienten, leicht kopfwärts, also dem Operationsteam gegenüber platziert. Alternativ

kann ein zweiter Monitor am linken Kopfende des OP-Tisches stehen, so daß die instrumentierende Schwester den Operateuren gegenüber am rechten Fußende des OP-Tisches stehen kann.

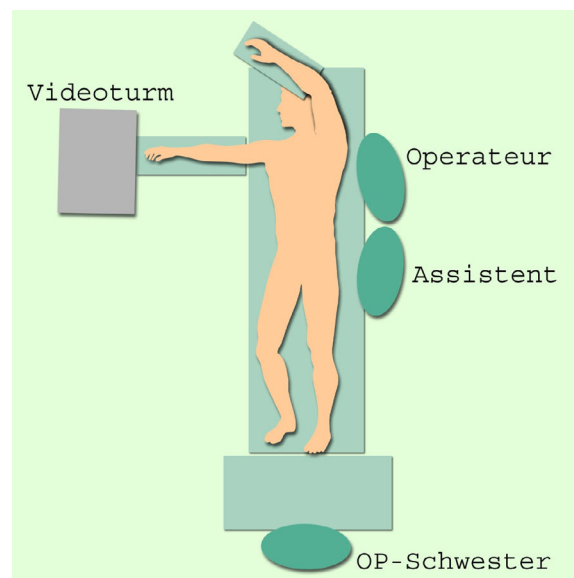


Abb. 4-8: Standard der Positionen von Operationsteam und Technik im Operationssaal bei tThx.

Das Operationsfeld des Patienten wird stets so steril abgewaschen und abgedeckt, daß sowohl eine Konversion zu einer medianen Sternotomie als auch ein zusätzlicher zervikaler oder ein zusätzlicher rechtsseitiger thorakoskopischer Zugang möglich sind.

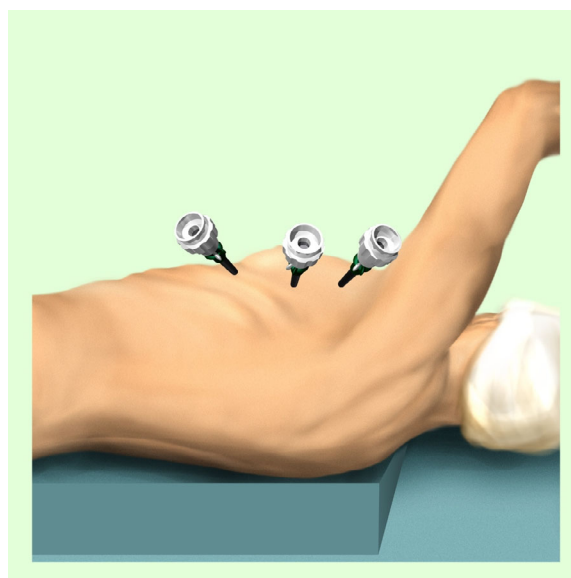


Abb. 4-9: Spezielle Trokarpositionen bei tThx.

Über einen Doppellumentubus wird der Patient während der Operation einseitig rechts beatmet. Das Konzept der Trokarpositionen (vgl. 3.2.3) wird folgendermaßen realisiert (Abb. 4-9): Zuerst wird die mittlere Trokarinzision im 4. ICR so angelegt, daß sie etwa in der vorderen Axillarlinie liegt. Durch den mittleren Trokar wird eine Kamera (10 mm oder 5 mm) mit einer 30 Grad-Optik eingesetzt. Nach Insertion der Kamera wird eine grundsätzliche Exploration der Pleurahöhle vorgenommen. Dann können in beliebiger Reihenfolge die anderen beiden Trokarinzisionen unter Sicht angelegt werden. Die kraniale Inzision entspricht dem 3. ICR in der mittleren Axillarlinie, die kaudale Inzision liegt im 5. ICR in der Medioklavikularlinie. Auf diese Weise folgen alle 3 Trokare exakt der submammären Hautfalte, was zur Orientierung dienen kann (Abb. 4-7, 4-9). Im Verlauf der Operation sollten alle Trokare nach Möglichkeit nicht interkostal platziert bleiben, sondern sich im Weichteilmantel der Brustwand befinden. Der Instrumentenwechsel ist nicht erschwert, aber die Möglichkeit längerfristiger postoperativer Beschwerden, insbesondere einer Interkostalneuralgie, wird so erheblich eingeschränkt. Die Exploration des vorderen oberen Mediastinums zeigt die Leitstruktur für den Beginn der Resektion, den linken N. phrenicus. Teile der Thymushauptlappen sind, je nach Umfang des perikardialen Fettgewebes und auch abhängig von der Thymushistologie, sichtbar. Bestehen keine Pleuraadhäsionen, ist durch die vollständig kollabierte linke Lunge und den Lupeneffekt der 4-fachen Vergrößerung die endoskopische Sicht sehr gut für die Präparation geeignet (Abb. 4-10). Man erkennt den Verlauf des linken N. phrenicus mit Begleitgefäßen, der die linke laterale Grenze der en-bloc Resektion darstellt (Abb. 4-10).

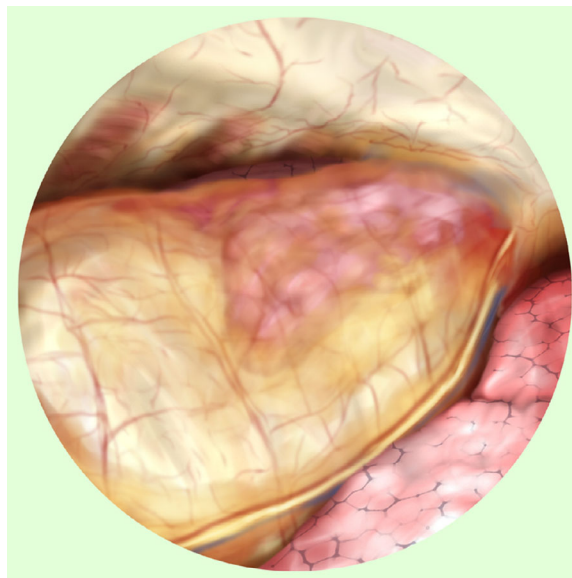


Abb. 4-10: Operationssitus vor Beginn der tThx.

Der Assistent übernimmt die Kameraführung mit der rechten Hand, sein rechter Arm ist unter dem linken Arm des Operateurs hindurchgeführt. Die linke Hand des Assistenten kann die Position der Optik und auch die Scharfeinstellung variieren. Mit der rechten Hand faßt der Operateur nun das

präkardiale Gewebe mit einem Endodissektor, die linke Hand des Operators durchtrennt das epikardiale Gewebe direkt am linken N. phrenicus. Vorzugsweise wird dazu das sogenannte harmonische Skalpell (UltraCision, Fa. Ethicon Endo Surgery Inc, Cincinnati, OH, USA) benutzt, wobei die Gewebedurchtrennung durch hochfrequente Ultraschallenergie erreicht wird (Abb. 4-11). Kaudal beginnt die Präparation in der Mitte des Herzbeutels, wo auf dem Perikard stets eine fettarme Region erkennbar ist. Bei sehr schlanken, meist jungen Patienten ist das Perikard hier oft völlig fettfrei, aber auch bei den älteren, adipösen Patienten ist im mittleren Perikardbereich ein fettärmerer Abschnitt vorhanden.

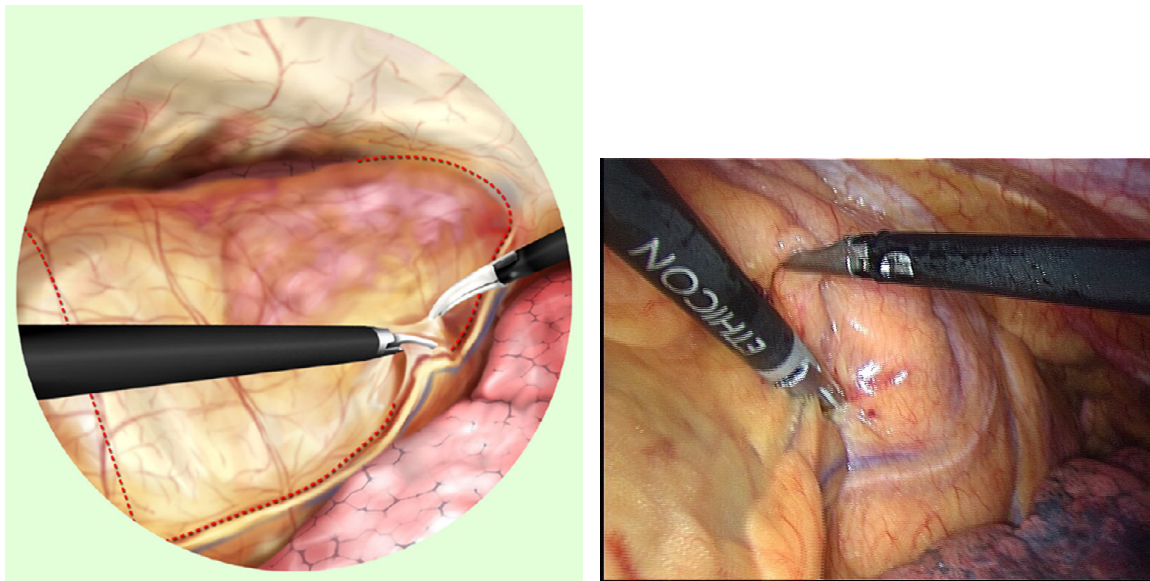


Abb. 4-11: Präparation entlang des linken N. phrenicus. Links die schematische Zeichnung, rechts das intraoperative Bild der Videoaufzeichnung.

Dort wird die en-bloc Resektion nach rechts bis zur subxiphoidalen Umschlagsfalte der mediastinalen Pleura in die sternale Pleura fortgesetzt. Im Anschluß daran wird von dieser Pleuraumschlagsfalte aus die Pleura mediastinalis retrosternal bis zur jugularen Umschlagfalte inzidiert. Von kaudal beginnend, wird nun der Gewebeblock auf dem Perikard mobilisiert. Dem durch Alter, Konstitution, Histologie und Immunsuppression charakteristisch differierenden Lokalbefund gemäß ist eine fast komplett stumpfe Präparation oder eine sehr subtile Ultraschalldurchtrennung von einsprossenden Gefäßen vorzunehmen. Dabei wird das gesamte median befindliche mediastinale Gewebe mobilisiert. Darin befindet sich der oft gut abgrenzbare rechte Thymushauptlappen. Auch der aortopulmonale Graben wird freipräpariert. Es muß die rechte Lunge, nur durch die Pleura viszerale bedeckt, freigelegt werden (Abb. 4-12).

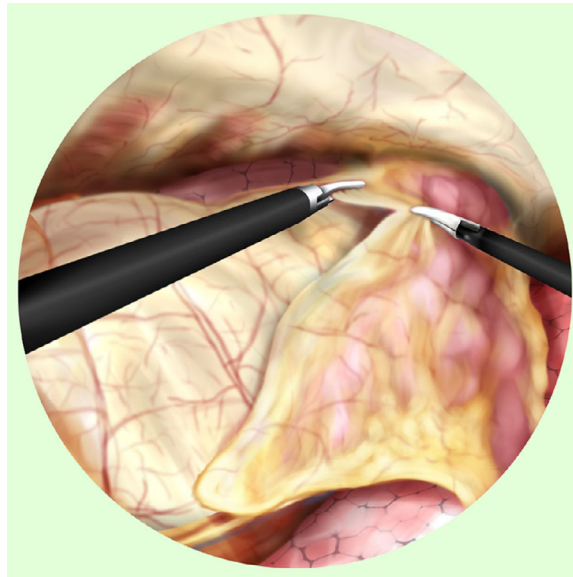


Abb. 4-12: Kompletzierung der retrosternalen mediastinalen Inzision der Pleura.

Um hinter dem Manubrium sterni bis nach retrojugular die Präparation in den Halsbereich fortzusetzen, ist als nächster Schritt die Inzision der mediastinalen Umschlagfalte erforderlich. Es kann von links nach rechts vorgegangen werden oder auch umgekehrt. Links medial des N. phrenicus ist die vom linken Instrument in Abb. 4-13 gezeigte Lokalisation, in der die Vorderwand der V. brachiocephalica sinistra dargestellt wird. Je nach Fettanteil im vorderen Mediastinum kann sie direkt hinter der Pleura oder auch mehr als 5 mm entfernt erwartet werden.

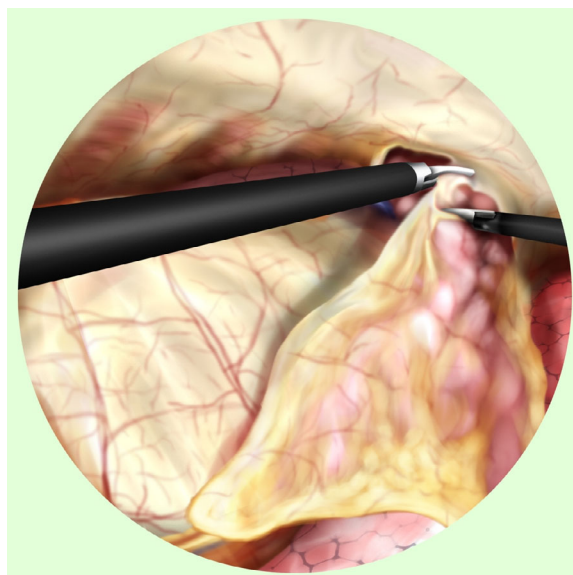


Abb. 4-13: Kraniale Inzision der pleuralen Umschlagfalte am Übergang zum Hals.

Das auf dem Perikard mobilisierte Gewebe wird nun nach kranial auf der Vorderwand der V. brachiocephalica sinistra weiter präpariert. Die linke Hand des Operators hat dabei eine Haltefunktion, mit der rechten Hand werden die auf der Vorderwand der V. brachiocephalica einmündenden Thymusvenen freigelegt. In einigen Fällen sammelt ein zentrales, singuläres Gefäß, die sogenannte Keynes-Vene, das gesamte venöse Thymusblut zur Drainage in die V. brachiocephalica sinistra. Meist sind jedoch 2-4 Thymusvenen zu erwarten. Diese Venen müssen ohne Verletzung der V. brachiocephalica durchtrennt werden. Wie in Abb. 4-14 gezeigt wird, ist die Präparation von links oft schon hinreichend, alle Venen darzustellen. Durch Bewegung des ganzen Gewebeblockes nach links kann diese Präparation dann von rechts kontrolliert oder ergänzt werden.

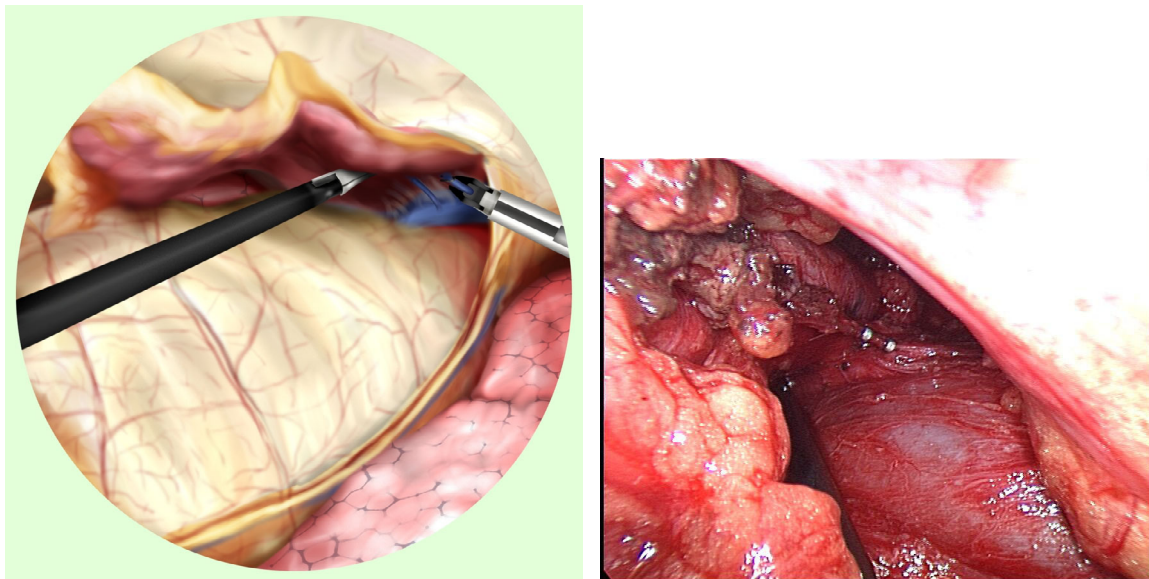


Abb. 4-14: Präparation der Thymusvenen.

Die Durchtrennung kann gut zwischen Clipligaturen erfolgen, alternativ erscheint eine Anwendung der UltraCision möglich. Atypische Einmündungen von Thymusvenen müssen beachtet werden, kommen aber selten vor. Nach Komplettierung der Venendisektion wird die Mobilisation der beiden oberen Thymuspole oberhalb der V. brachiocephalica fortgesetzt. Zuvor sollten alle Adhäsionen des en-bloc Präparates zur V. brachiocephalica sinistra durchtrennt werden. Als Orientierung kann die Kontur der oberen Pole dienen, die sich im umgebenden Fettgewebe abzeichnet (Abb. 4-15). Besondere Beachtung erfordern Anteile des oberen Thymuspoles, die sich ausnahmsweise zwischen Aortenbogen und V. anonyma nach zervikal entwickeln. Diese anatomische Variation ist schwer komplett thorakoskopisch mobilisierbar und birgt die Gefahr vaskulärer Komplikationen. In der Regel ist eine Erweiterung der thorakoskopischen Technik als Ergänzung ausreichend, sollte aber großzügig eingesetzt werden. In erster Linie kommt eine zervikale Zusatzinzision in Frage, aber auch eine Konversion zur medianen Sternotomie sollte je nach anatomischem Situs und Erfahrung des Operators erwogen werden.

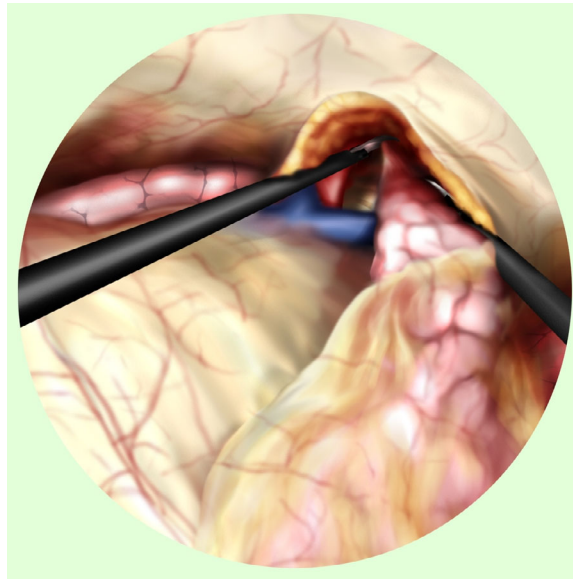


Abb. 4-15: Präparation des rechten oberen Thymuspoles.

In den meisten Fällen ist der linke Thymusanteil größer und kräftiger ausgebildet, was neben den Hauptlappen auch für die oberen Pole zutrifft. Für die vollständige und sichere Exstirpation der oberen Pole muß die umhüllende Kapsel inzidiert werden. Das kann mit der Endoschere oder mit UltraCision erfolgen. Durch Kompression der V. brachiocephalica, die nach vollständiger Lösung vom Präparat nicht mehr gefährdet ist, kann genügend Raum gewonnen werden, den zervikalen Bereich einzusehen. Die 30 Grad-Optik ist dabei wiederum am effektivsten. Die gut beweglichen oberen Pole können nacheinander vorsichtig mit dem Endodissektor gefaßt und nach kaudal luxiert werden. Kranial erscheint dann deutlich abgrenzbar das Lig. thyrothymicum (Abb. 4-15). Unter Anspannung des komplett im Operationssitus dargestellten oberen Poles wird nach Clipligatur oder durch Ultrazision das Lig. thyrothymicum durchtrennt. Mit dem meist etwas kleineren rechten oberen Thymuspol wird analog verfahren. Das en-bloc resezierte Präparat des Thymus mit umgebendem perikardialen Fettgewebe wird in einen Endobag gebracht und durch die kraniale Trokarinzision aus der linken Pleurahöhle entfernt. Die Abb. 4-16 zeigt den Situs mit gut einsehbarem venösem Konfluens und den dahinter erkennbaren supraaortalen Arterien. Anteile der Tracheavorderwand lassen sich dazwischen darstellen.

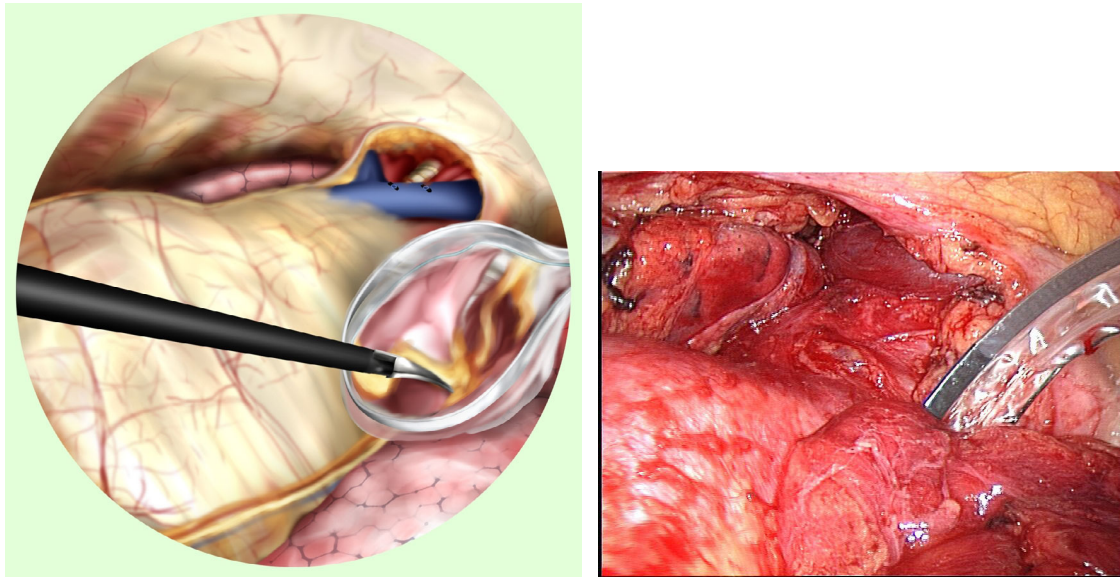


Abb. 4-16: Operationssitus bei Bergung des Präparates als en-bloc Resektat.

Bei näherer Einstellung kann mit Hilfe der 30 Grad-Optik, rechts auf der V. cava absteigend, die Resektionsgrenze in Form des rechten N. phrenicus kontrolliert werden (Abb. 4-17).

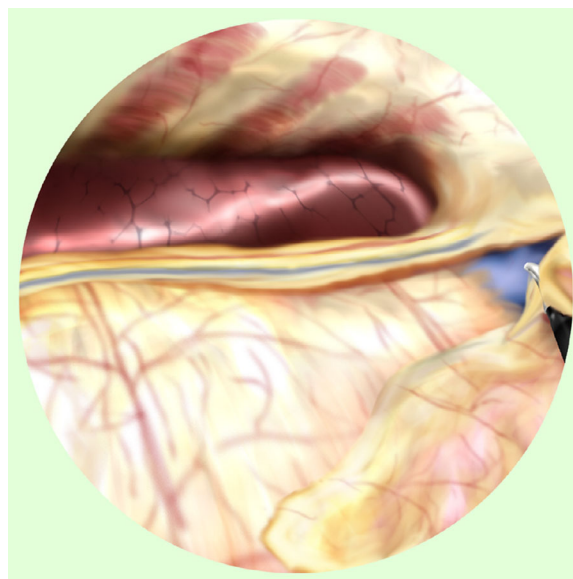


Abb. 4-17: Darstellung des rechten N. phrenicus durch Exposition des rechten Hilus.

Der Operateur komprimiert mit einem stumpfen Instrument (endoskopischer Tupfer) über die kraniale Trokarinzision das Perikard in Höhe der Aortenwurzel und luxiert es leicht nach links. Die linke Hand des Operateurs verlagert mit einem analogen Instrument die rechte Lunge nach rechts, so daß der Hilus eingesehen werden kann. Die anteriore Position des Kameratrokars und die 30 Grad-Optik ermöglichen, zusammen mit der Naheinstellung der Kamera, nun die Darstellung des rechten N.

phrenicus. Eine zusätzliche Hilfe ist auch eine kurzzeitige Apnoe-Einstellung durch die Anästhesie. Die linke Lunge kann vorübergehend bei dieser Phase der Operation gering beatmet werden.

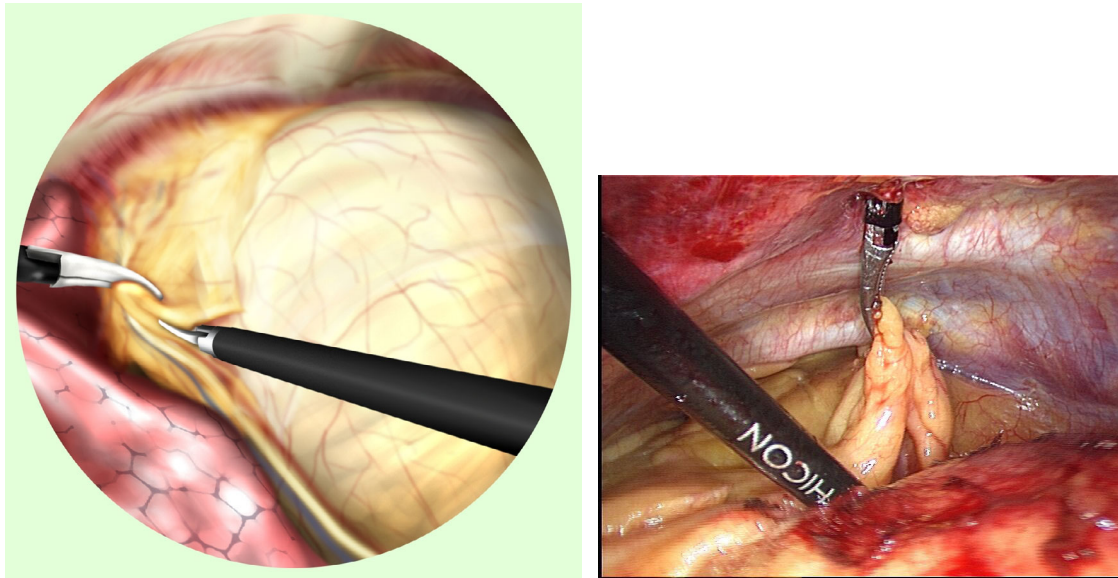


Abb. 4-18: Präparation und Resektion des Gewebes im kardiophrenischen Winkel.

Schließlich wird das kaudal im kardiophrenischen Winkel lokalisierte Fettgewebe reseziert. Die potentiell ektopen Thymusanteile erfordern unbedingt diese Resektion. Die Instrumente müssen dafür nach kaudal zum Zwerchfell ausgerichtet werden, wofür die Positionierung der Trokare von Anfang an geplant sein muß (vgl. Abb. 4-7, 4-9). Die weite Überstreckung des linken Armes und die genaue Position des kranialen Trokars ermöglichen in diesem Abschnitt der Operation die Präparation im kardiophrenischen Winkel links sowie auch die Exploration rechts kaudal. Der Verlauf und die Verzweigung des N. phrenicus auf dem Zwerchfell müssen bei der Resektion im kardiophrenischen Winkel berücksichtigt werden. Die Durchtrennung des Gewebes wird mit dem Ultrazision-Instrument vorgenommen (Abb. 4-18).

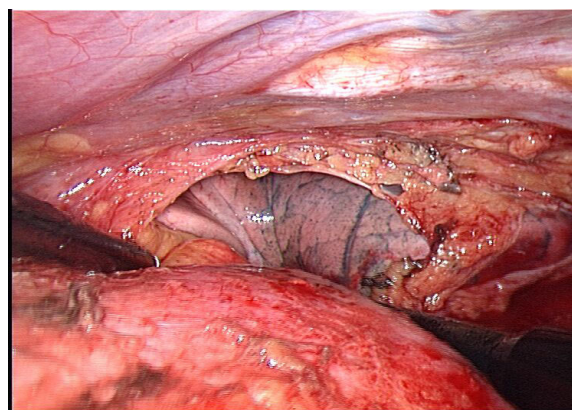


Abb. 4-19: Exploration der rechten Pleurahöhle von links.

Wie bereits dargestellt, kann nach Eröffnung der rechtsseitigen Pleura (Abb. 4-19) und Hervorluxieren des rechten kardiophrenischen Fettgewebe-Pedikels dessen Resektion wiederum durch vorübergehende anästhesiologische Hilfe erleichtert werden. Es kann eine kurzzeitige Apnoephase rechts oder auch eine geringe linksseitige Beatmung erfolgen. Nach subtiler Kontrolle des Situs am Ende der Operation wird eine linksseitige Thoraxdrainage eingelegt, die nach frühestens 6 Stunden entfernt werden kann. Die Wunden werden nach Entfernung aller Instrumente und der Trokare schichtweise anatomiegerecht verschlossen. Es wird stets eine sofortige Extubation angestrebt.

4.3 Prospektive klinische Studie zur Operationstechnik und den Ergebnissen der thorakoskopischen Thymektomie

Die Anzahl der Thx, die seit Beginn der klinischen prospektiven Studie der tThx durch eine konventionelle Thx oder die neue thorakoskopische Technik durchgeführt wurden, ist in Abb. 4-20 dargestellt. Im Zeitraum von Januar 1994 bis März 2002 wurden 60 tThx und 38 Thx durch andere konventionelle Techniken vorgenommen. In einem Fall mußte die tThx bei Thymom in eine sThx konvertiert werden (vgl. Tab. 4-21). Eine Patientin erhielt eine tThx bei einem Thymom ohne Vorliegen einer MG (vgl. Tab. 4-21).

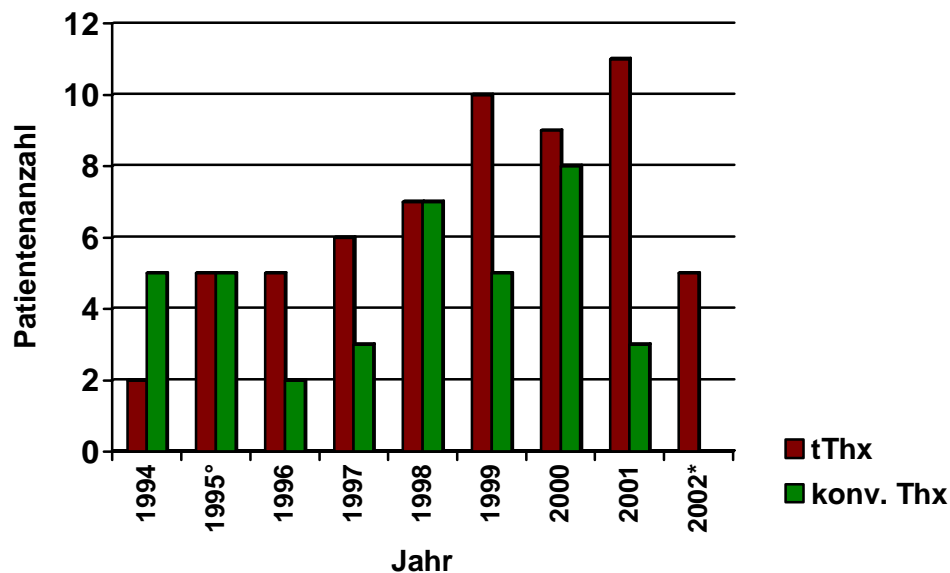


Abb. 4-20: Anzahl der Thx durch konventionelle oder thorakoskopische Technik an der Charité in Berlin zwischen Januar 1994 und März 2002. ° - Eine Patientin erhielt eine tThx bei Thymom ohne MG; * - Ende der Rekrutierung für die Auswertung des Follow-up Ende März 2002.

Geschlechtsverteilung

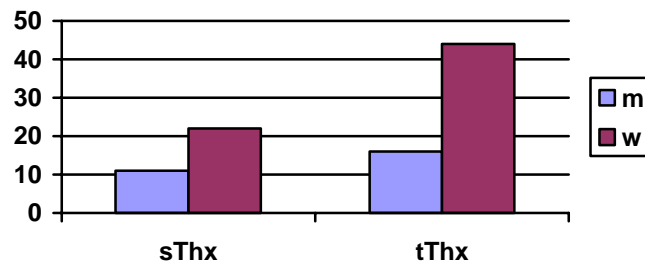


Abb. 4-21: Geschlechtsverteilung der Patienten mit Thx – konsekutive klinische Serie.

Für die prospektive, nicht randomisierte, vergleichende Studie der Technik und der Ergebnisse der Thx standen 59 tThx und 33 sThx zur Verfügung. Die Geschlechtsverteilung der Patienten zeigte eine weibliche Prädominanz mit 2:1 für die Gruppe der sThx und 3:1 für die Gruppe der tThx (Abb. 4-21). Das mittlere Alter aller männlichen Patienten betrug 48,0+/-18,1 Jahre gegenüber 37,1+/-13,3 Jahren bei allen weiblichen Patienten. Der Altersdurchschnitt der sThx-Patienten betrug 52,0+/-19,0 Jahre für Männer und 41,5+/-13,8 Jahre für Frauen. Für die tThx-Patienten betrugen diese Werte 45,3+/-17,7 Jahre bei den Männern und 35,5+/-12,7 Jahre bei den Frauen.

Die präoperative Klassifikation des Schweregrades der MG ist in der Abb. 4-22 dargestellt. Fast 90% aller Patienten wiesen eine generalisierte MG auf.

MG - Stadien nach Osserman

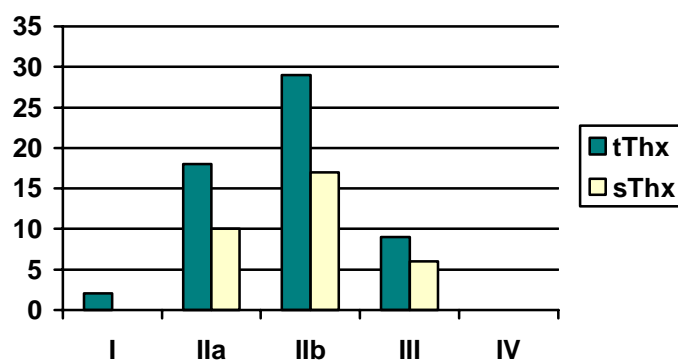


Abb. 4-22: Klassifikation des klinischen Schweregrades der MG nach Osserman/Genkins für die Patienten einer konsekutiven Serie von Thx.

Die Anamnesedauer der MG bis zum Zeitpunkt der tThx betrug median 10 Monate (1-264) und bis zur sThx 12 Monate (2-336).

Die vergleichende Messung des Analgetikaverbrauches nach Thx wegen MG wurde in PCA-Technik unter VAS-Kontrolle vorgenommen (vgl. 3.4.4). Vollständige Daten lagen für 43 Patienten mit tThx und 17 Patienten mit sThx vor. Nach sThx benötigten die Patienten signifikant mehr Morphinsulfat als nach tThx (Abb. 4-23).

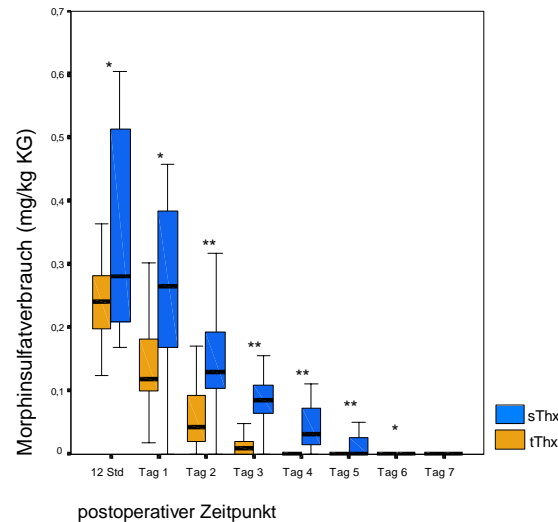


Abb.4-23: Schmerzmittelverbrauch nach Thx wegen MG. Vergleich von sThx und tThx in einer konsekutiven klinischen Serie. Quantifizierung des Schmerzmittelverbrauches mittels PCA. tThx, n=43, sThx, n=17. * p<0,05, ** p<0,001.

Beim Vergleich des subjektiven Schmerzempfindens ergaben sich geringere Werte bei den Patienten nach tThx im Vergleich zu den Werten nach sThx. Ab Tag 1 nach der Thx waren diese Unterschiede signifikant, wobei jedoch alle Werte im Bereich adäquater Schmerzmedikation lagen (Abb. 4-24).

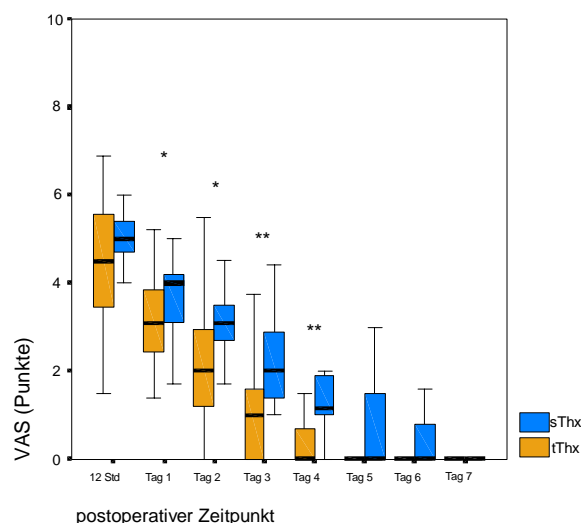
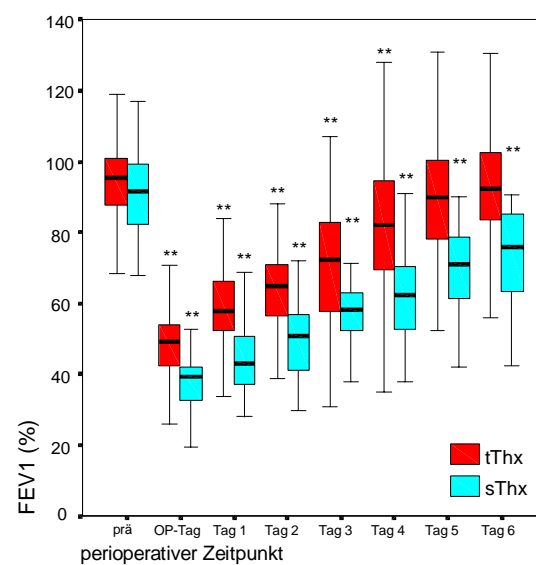
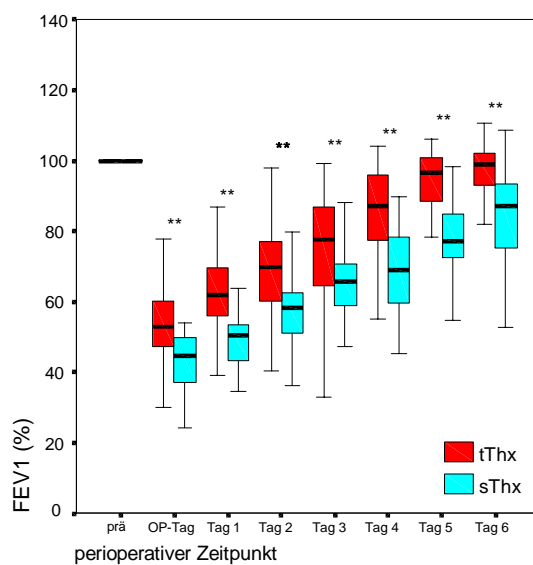
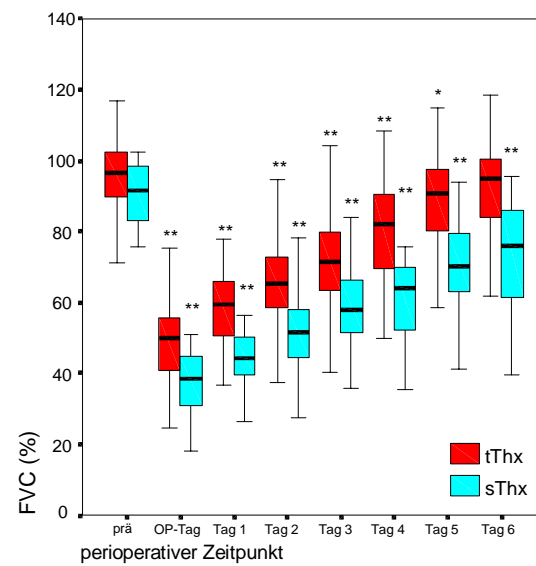
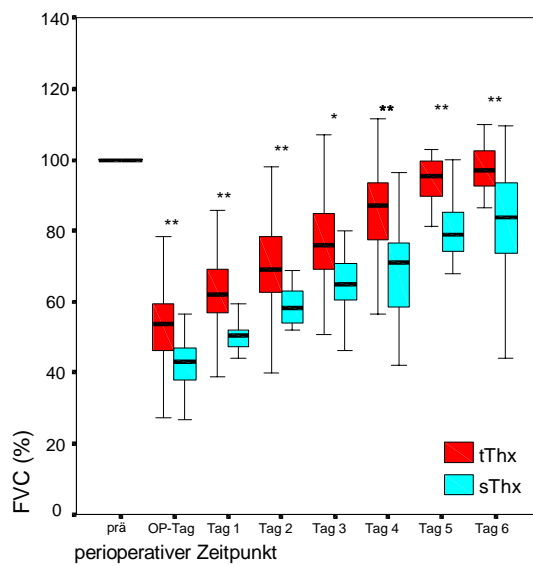
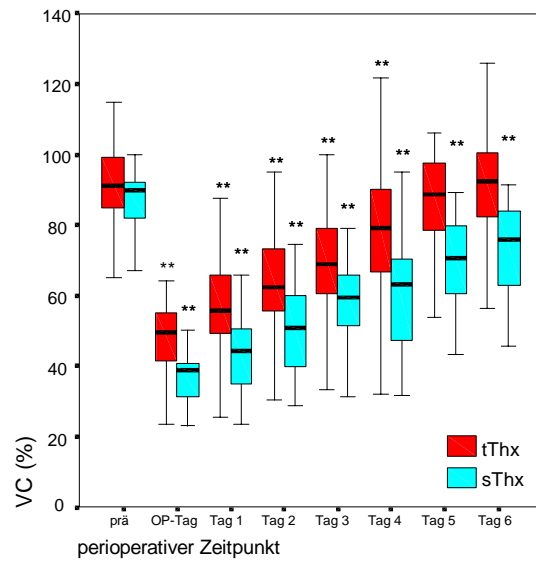
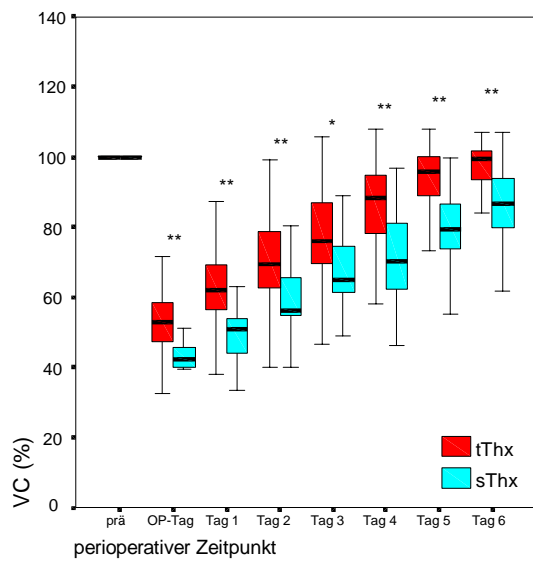


Abb. 4-24: Messung des subjektiven Schmerzempfindens (VAS- Technik) nach Thx wegen MG. Vergleich einer konsekutiven klinischen Serie von sThx und tThx. tThx, n=43, sThx, n=17. * p<0,05, ** p<0.001.

Die Ergebnisse des Vergleiches der dynamischen und statischen Parameter der Atemfunktion wurden entsprechend 3.3.2.5 bestimmt (vgl. auch 3.4.4) und in der Abb. 4-25 dargestellt. Darin gibt es für jeden Einzelparameter 2 nebeneinander angeordnete Abbildungen. Jeweils links ist der Vergleich der tThx- und sThx-Patienten anhand der auf den präoperativen Ausgangswert (100%) bezogenen Meßwerte gezeigt. Rechts daneben kann der analoge Vergleich beider Operationstechniken nachvollzogen werden, wobei die jeweiligen Meßwerte hier auf den realen präoperativen Ausgangswert der Gruppe bezogen wurden. Hierbei entspricht der jeweilige Normwert 100%. Erwartungsgemäß befanden sich die medianen Ausgangswerte aller Parameter für beide Gruppen unterhalb dieser Norm, ohne Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Abb. 4-25). Bei VC, FVC, FEV1 und PEF war unmittelbar postoperativ eine signifikant stärkere Reduzierung nach sThx gegenüber tThx vorhanden. Bis zum 6. postoperativen Tag blieb dieser Unterschied zwischen beiden Operationstechniken bei jeder Messung für alle Parameter nachweisbar (Abb. 4-25). Die Atemfunktion erholte sich in beiden Gruppen kontinuierlich innerhalb der 1. postoperativen Woche. Aber nur nach tThx war in diesem Zeitraum, meist am 5. postoperativen Tag, der Ausgangswert bereits wieder erreicht (nicht gekennzeichnet in Abb. 4-25).



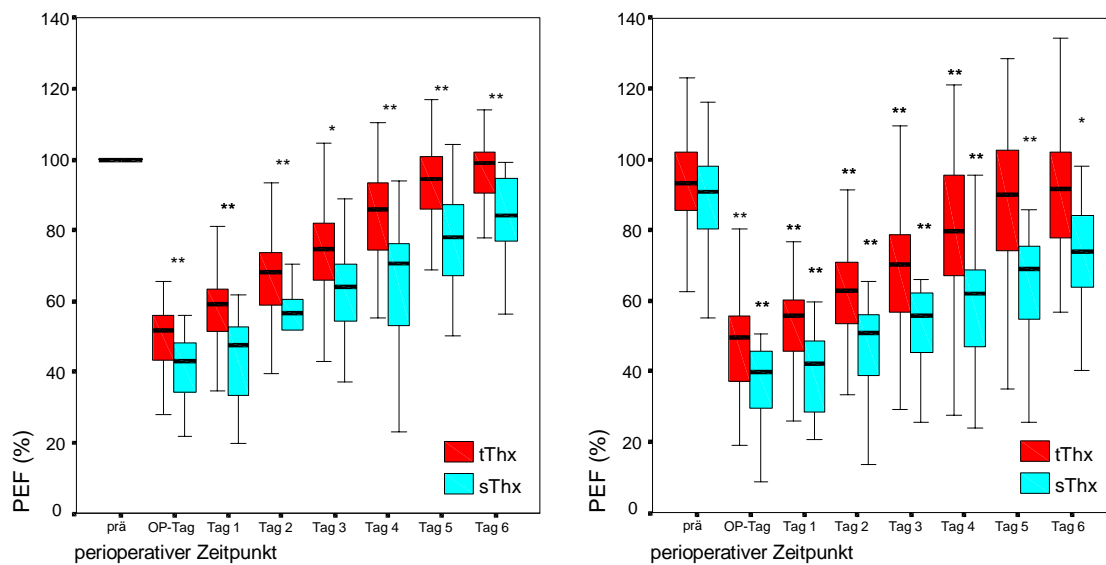


Abb. 4-25: Analyse der komplexen Lungenfunktion nach Thx anhand der dynamischen und statischen Parameter Vitalkapazität (VC), Forcierte Vitalkapazität (FVC), Forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde (FEV1) und expiratorischer Spitzenfluß (PEF). Angaben in Prozent des Normwertes. Vergleich von sThx und tThx in einer konsekutiven Serie. tThx, n=59, sThx, n=33. * p<0,05, ** p<0,001.

Ein Maß des Umfanges der Resektion im Vergleich beider Operationstechniken war die Bestimmung von Resektatgröße und Resektatgewicht. In keinem dieser Parameter wurde ein signifikanter Unterschied zwischen tThx und sThx festgestellt (Tab. 4-12).

Tab. 4-12: Dimension der Thymuspräparate ohne Vorliegen eines Thymustumors nach Resektion. Die Angaben erfolgen jeweils als Mittelwert +/-SD.

Op-Technik	Anzahl	Länge (mm)	Breite (mm)	Dicke (mm)	Gewicht (g)
tThx	54	128,0+/-22,2	63,0+/-13,6	25,1+/-11,3	49,4+/-14,8
sThx	24	135,2+/-21,3	62,8+/-13,2	27,3+/-9,8	56,2+/-13,0
Gesamt	78	130,3+/-22,0	62,9+/-13,4	25,8+/-10,9	51,5+/-14,5

Bei der separaten Analyse der Resektatgröße von allen Patienten mit dem zusätzlichen Befund eines Thymustumors bei bestehender MG wurden ebenfalls keine signifikanten Differenzen zwischen beiden Operationstechniken gefunden. Auch das Resektatgewicht unterschied sich nicht signifikant (Tab. 4-13).

Tab. 4-13: Dimension der Thymuspräparate bei Vorliegen eines Thymustumors nach Resektion. Die Angaben erfolgen jeweils als Mittelwert +/-SD.

Op-Technik	Anzahl	Länge (mm)	Breite (mm)	Dicke (mm)	Gewicht (g)
tThx	5	108,3+/-55,3	54,2+/-12,8	27,2+/-9,9	50,3+/-53,5
sThx	9	138,1+/-42,4	65,0+/-11,0	34,9+/-10,7	71,0+/-24,9
Gesamt	14	125,4+/-48,8	60,4+/-12,6	31,6+/-10,7	64,1+/-35,8

Die Hälfte der Patienten mit sThx wies eine follikuläre Hyperplasie des Thymus auf, etwa ein Drittel der Patienten hatte einen Thymustumor, wovon im Verhältnis 3:1 ein nichtmaligner Tumor (Thymom der Klasse A oder B nach der WHO-Klassifikation) gegenüber einem Karzinom des Thymus (WHO-Klasse C) vorlag (Abb. 4-26, Tab. 4-14). In bis zu 12% waren andere charakteristische Befunde vorhanden.

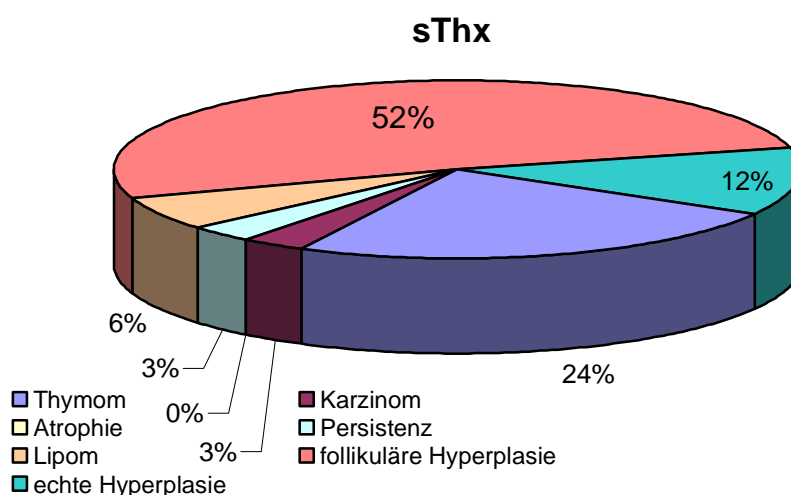


Abb. 4-26: Verteilung der histologischen Befunde des Thymus nach sThx einer konsekutiven Serie von 33 Patienten.

Eine etwas andere Verteilung der histologischen Befunde ergab sich bei den Patienten mit tThx wegen MG. In zwei Drittel der Fälle war der charakteristische Befund einer follikulären Thymushyperplasie vorhanden. Nur 8% der Patienten hatten einen Thymustumor, das Verhältnis zwischen den WHO-Klassen A/B bzw. C war genau wie bei sThx 3:1. Andere typische histologische Befunde wurden in bis zu 7% festgestellt (Abb. 4-27, Tab. 4-14). In keiner der Gruppen konnte ein prognostischer Einfluß der Histologie des Thymus auf die Besserung der MG nach Thx nachgewiesen werden.

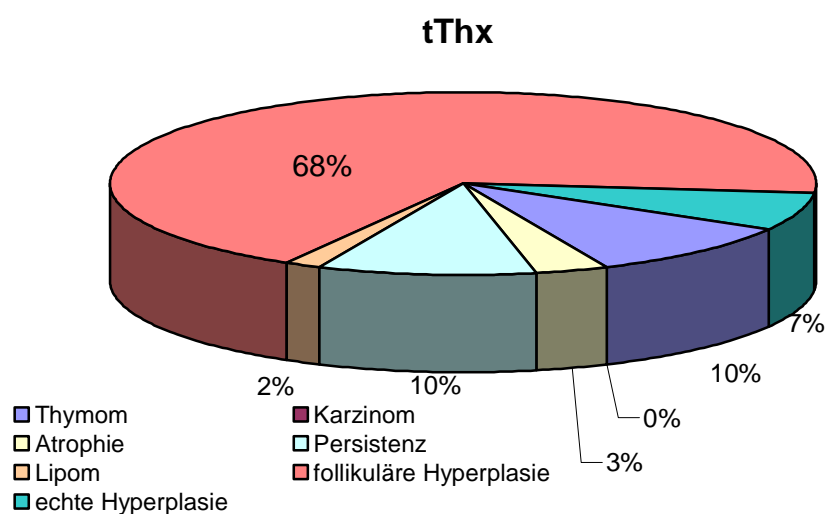


Abb. 4-27: Verteilung der histologischen Befunde des Thymus nach tThx einer konsekutiven Serie von 60 Patienten (eine Konversion).

Tab. 4-14: Pathohistologische Befunde der Präparate nach Thx wegen MG.

Thymuspathologie	tThx	sThx
Thymom	5	8
Thymuskarzinom	0	1
Echte Hyperplasie	4	4
Follikuläre Hyperplasie	41	17
Lipom	1	2
Persistenz	6	1
Atrophie	2	0

Der kosmetische Aspekt der tThx ist an 2 Beispielen in Abb. 4-28 dokumentiert. Unmittelbar postoperativ war die sehr geringe Beeinträchtigung der Patienten schon erkennbar. Im späteren Verlauf war in den meisten Fällen, besonders bei den weiblichen Patienten, durch die anatomische Anordnung der Trokarinzisionen in der submammären Falte keine der kleinen Narben sichtbar. Vorübergehend wiesen einige Patienten nach der Operation ein handflächengroßes Taubheitsgefühl im vorderen Bereich der Brustwand auf, welches in keinem Fall persistierte. Durch den Rückzug der Trokare in den Weichteilmantel der Brustwand während der tThx trat keine bedeutsame Nervenirritation auf. Die kaudale Trokarinzision diente postoperativ der Ausleitung der Thoraxdrainage und heilte dadurch bedingt in einigen Fällen partiell sekundär (Abb. 4-28).

Bei der Bewertung des kosmetischen Ergebnisses durch die Patienten selbst in den Kategorien positiv, indifferent und negativ beurteilten nach sThx 6 Patienten (18,2%) das Ergebnis als positiv im Vergleich mit 53 Patienten nach tThx (93%). Indifferent wurde das Ergebnis von 20 Patienten nach sThx (60,6%), verglichen mit 4 Patienten nach tThx (7%), gesehen. Kein Patient nach tThx bewertete das kosmetische Ergebnis als negativ, dagegen aber 7 Patienten (21,2%) nach sThx.

Chronische, starke oder mittelstarke, auf den operativen Zugang bezogene Beschwerden, gab je ein Patient (3%) nach sThx, aber kein Patient nach tThx, an. Geringe chronische Beschwerden wiesen 6 Patienten nach sThx (18,2%) gegenüber 3 Patienten nach tThx (5,3%) auf. Völlig ohne langfristige Beschwerden als Operationsfolge waren 25 Patienten (75,8%) nach sThx, dagegen 54 Patienten (94,7%) nach tThx.

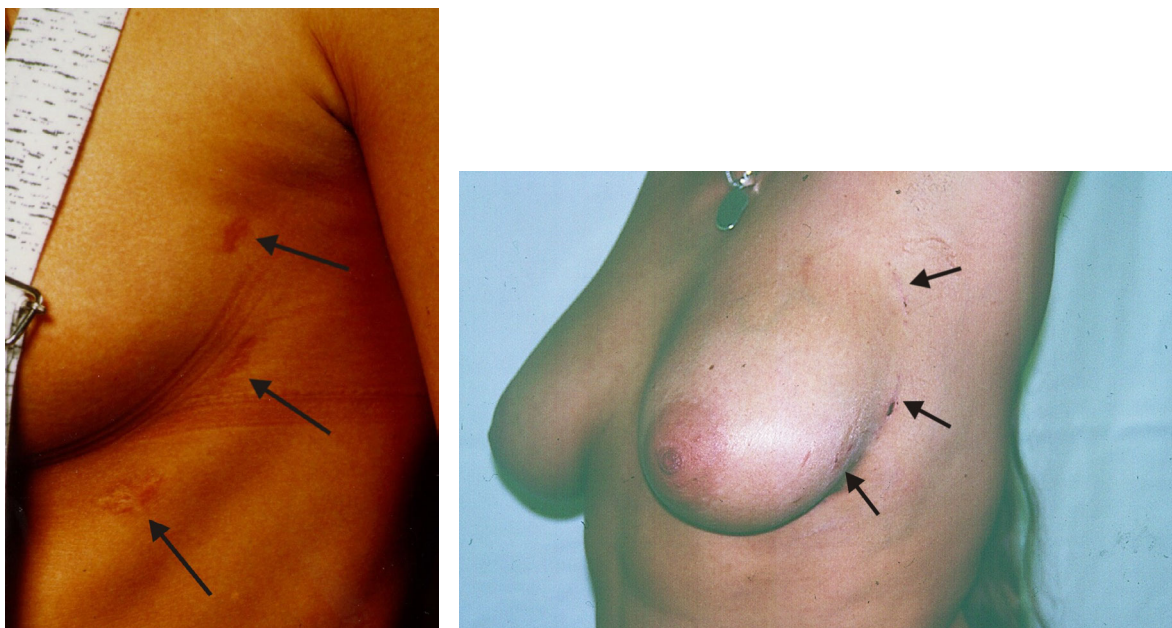


Abb. 4-28: Geringe kosmetische Beeinträchtigung durch die tThx an 2 Patienten-Beispielen (links 2 Wochen postoperativ, rechts 4. postoperativer Tag).

Es standen für die Analyse der funktionellen Besserung der MG 56 Patienten nach tThx und 33 Patienten nach sThx zur Verfügung. Von 2 Patienten mit Thymomen lag in einem Fall keine MG vor, in dem anderen Fall mußte zu einer sThx konvertiert werden. Zwei weitere Patienten waren nicht MG-bedingt außerhalb der 30-Tage Grenze verstorben. Die mediane Nachbeobachtungszeit war in der vergleichenden Untersuchung länger für die sThx als für die tThx (Abb. 4-29). Mit 32 (0-89) Monaten nach tThx und 45 (8-98) Monaten nach sThx war jedoch diese mediane Nachbeobachtungszeit in beiden Gruppen ausreichend für eine repräsentative Analyse der Ergebnisse der Thx hinsichtlich der Verbesserung der MG.

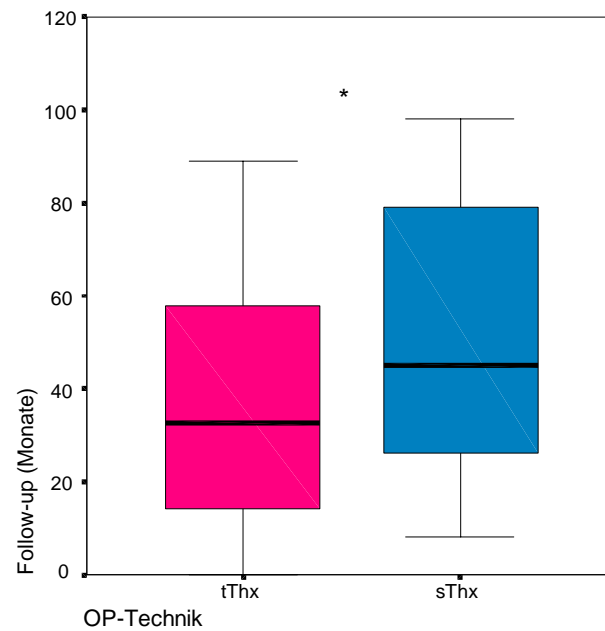


Abb. 4-29: Vergleich von sThx und tThx hinsichtlich der medianen Dauer der Nachbeobachtung nach Thx wegen MG. tThx, n=56, sThx, n=33, * p<0,02.

Die Analyse der klinisch vollständigen Remission im Verlauf nach erfolgter Thx wies keinen Unterschied zwischen tThx und sThx auf. Die kumulativen Raten der kompletten Remission betrugen nach Kaplan-Meier Analyse in beiden Gruppen etwa 35% (Abb. 4-30). Die meisten vollständigen Remissionen stellten sich im Verlauf der ersten 3 Jahre nach der Thx ein.

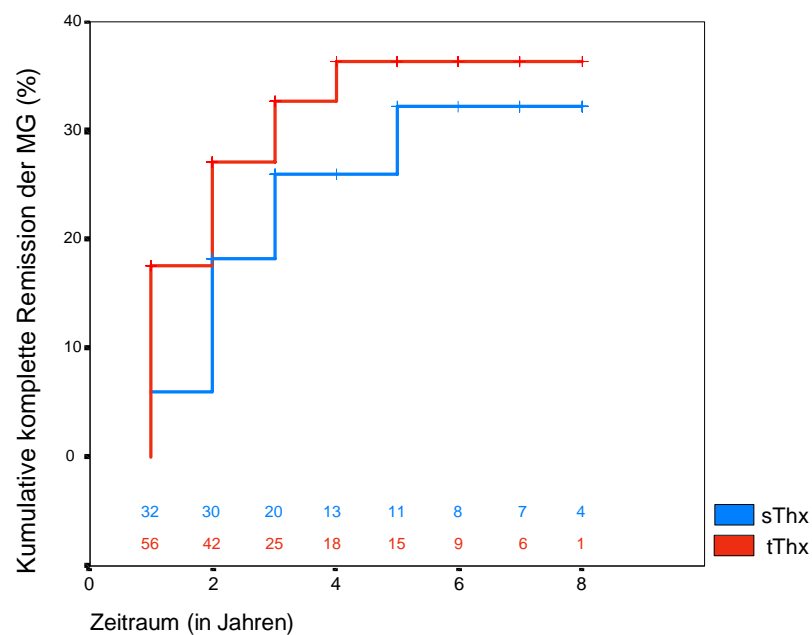


Abb. 4-30: Kaplan-Meier-Analyse der kompletten Remission der MG nach Thx. tThx, n=56, sThx, n=33. Dargestellt sind jeweils die zum entsprechenden Zeitpunkt noch vorhandenen „patients at risk“.

Die funktionelle Besserung der MG nach Thx wurde anhand des ADL-Scores quantifiziert. Präoperativ bestand ein geringerer medianer ADL-Score vor tThx im Vergleich zur sThx-Gruppe. Die Medianwerte der jeweils letzten Follow-up Untersuchung waren jedoch wiederum niedriger, somit besser, nach tThx als nach sThx. Es wurden bei allen Patienten beider Gruppen die Differenzen der prä- und postoperativen ADL-Werte gebildet. Der Vergleich der Medianwerte dieser Differenzen, also der individuellen ADL-Verbesserungen, zeigte keinen Unterschied zwischen tThx- und sThx-Gruppe (Abb. 4-31).

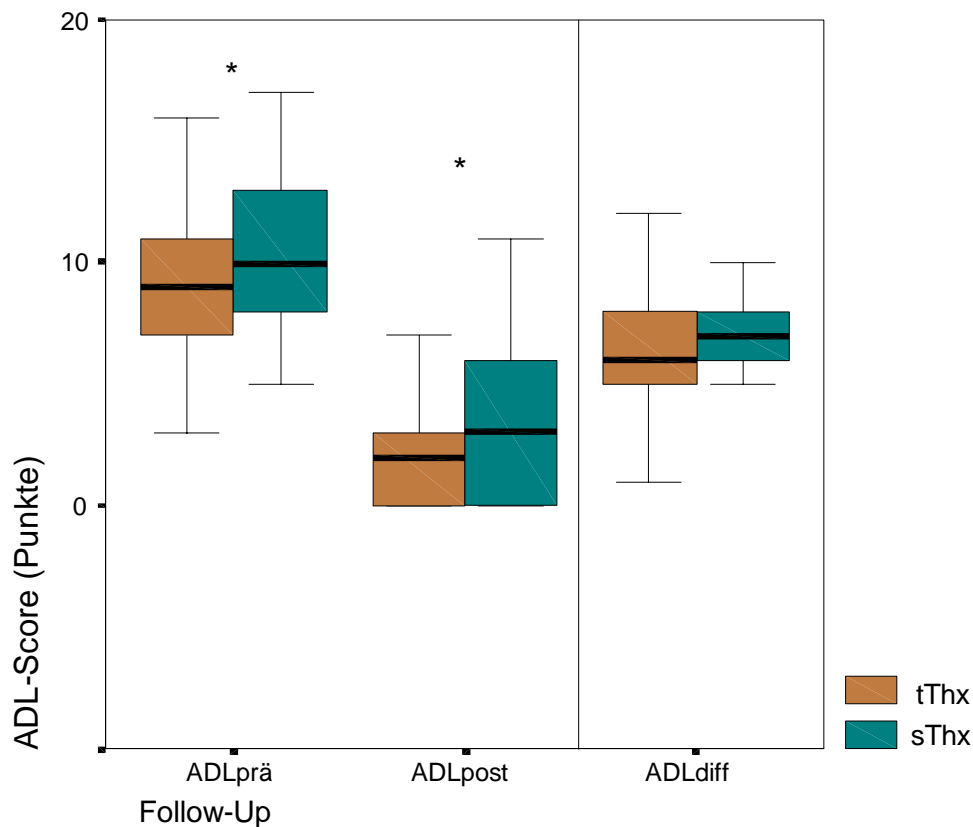


Abb. 4-31: Quantitative Analyse zur Beurteilung der Krankheitsschwere der MG. ADL als Korrelat zum QMG entsprechend der MGFA-Richtlinien [106] für alle Patienten vor und nach Thx. tThx, n=56, sThx, n=33, * $p < 0,05$.

Die Klassifikation der klinischen Ergebnisse der vergleichenden nichtrandomisierten Studie wurde nach dem Erscheinen der Richtlinien der MGFA im Jahre 2000 prospektiv und bis zu diesem Zeitpunkt retrospektiv vorgenommen [106]. Die Verteilung innerhalb der nach Osserman modifizierten, sehr viel differenzierteren MGFA-Klassifikation zeigte übereinstimmend generalisierte Stadien der MG vor der Thx in beiden Gruppen (Tab. 4-15).

Tab. 4-15: Klinische Klassifikation der MGFA [106] aller Patienten vor Thx.

Klasse	tThx (%)	sThx (%)
I (Muskelschwäche auf Augenmuskulatur begrenzt)	2 (3,4)	0 (0,0)
II (Milde Schwäche außer Augenmuskeln)		
IIa (Vorwiegend Extremitäten, axial oder beides)	2 (3,4)	3 (9,1)
IIb (Vorwiegend oropharyngeal, respiratorisch oder beides)	16 (27,1)	5 (15,2)
III (Moderate Schwäche außer Augen)		
IIIa (Vorwiegend Extremitäten/axiale Muskeln oder beides)	7 (11,9)	8 (24,2)
IIIb (Vorwiegend oropharyngeal, respiratorisch oder beides)	22 (37,3)	12 (36,4)
IV (Schwere Muskelschwäche außer Augen)		
IVa (Vorwiegend Extremitäten/axiale Muskeln oder beides)	4 (6,8)	1 (3,0)
IVb (Vorwiegend oropharyngeal, respiratorisch oder beides)	5 (8,5)	4 (12,1)
V (Intubation mit/ohne mechanische Ventilation)	1 (1,7)	0 (0,0)

Vor der Thx waren bis auf sehr wenige Ausnahmen alle Patienten in einem stabilen Zustand der MG. Die Thx wurde aber durchaus unter immunsuppressiver Therapie vorgenommen, deren perioperative Risiken bei der Indikation zu einer tThx eine geringere Rolle spielen als bei einer sThx (Tab. 4-16).

Tab. 4-16: Therapiestatus der MG aller Patienten vor Thx entsprechend der MGFA-Richtlinien [106].

	tThx	sThx
Keine Therapie (NT)	0	0
Zustand nach Thymektomie (SPT)	1	0
Cholinesteraseinhibitoren (CH)	59	33
Prednison (PR)	12	6
Immunsuppression, außer Prednison (IM)	10	4
akute Plasmapherese (PEa)	2	2
chronische Plasmapherese (PEc)	1	0
akute intravenöse Immunglobulingabe (IGa)	2	2
chronische IVIg (IGc)	0	0
Andere Therapieform (OT)	0	0

Tab. 4-17: Status der Patienten 1 Jahr nach Thx entsprechend der MGFA-Richtlinien [106] tThx, n = 50, sThx, n=30.

MGFA-Postinterventionsstatus	tThx	sThx
Stabile Vollremission (CSR)	9	2
Medikament. Remission (PR)	0	0
Minimale Symptome (MM) – 0	0	0
MM – 1	0	0
MM – 2	0	0
MM – 3	18	9
Verbesserung (I)	19	14
Keine Veränderung (U)	2	3
Verschlechterung (W)	2	2
Exazerbation (E)	0	0
Tod durch MG (D of MG)	0	0

Tab. 4-18: Status der Patienten 2 Jahre nach Thx entsprechend der MGFA-Richtlinien [106]. tThx, n = 40, sThx, n = 26.

MGFA-Postinterventionsstatus	tThx	sThx
Stabile Vollremission (CSR)	11	5
Medikament. Remission (PR)	3	1
Minimale Symptome (MM) – 0	0	0
MM – 1	1	1
MM – 2	4	1
MM – 3	10	4
Verbesserung (I)	9	12
Keine Veränderung (U)	1	1
Verschlechterung (W)	1	1
Exazerbation (E)	0	0
Tod durch MG (D of MG)	0	0

Den nach MGFA standardisierten Status 1 bzw. 2 Jahre nach der Thx zeigen die Tab. 4-17 und 4-18. Darin wird die komplette stabile Remission (CSR) von der pharmakologischen Remission (PR) und den graduierten minimalen Manifestationen (MM) unterschieden. Die Kategorien Verbesserung (I),

Unverändert (U), Verschlechterung (W), Exazerbation (E) und Tod durch MG (D of MG) entsprechen weitgehend der Viets/Schwab-Klassifikation. Die Daten der Abb. 4-30 und 4-31 sind hier nach MGFA-Standard angegeben.

Die in der standardisierten Klassifikation der operativen Techniken der Thx vorgesehenen Kategorien entsprechen in der tThx-Gruppe der unilateralen videoendoskopischen Thx (T-2a), während die Patienten der sThx-Gruppe sämtlich durch eine erweiterte mediane Sternotomie (T-3b) operiert wurden (Tab. 4-19).

Tab. 4-19: Thymektomieklassifikation nach den Richtlinien der MGFA [106].

	MGFA-Operationstechnik	tThx	sThx
T-1	Transzervikale Thymektomie (a)-Einfach (b)-Erweitert		
T-2	Videoendoskopische Thymektomie (a)-"Klassisch" (b)-"VATET"	59	
T-3	Transsternale Thymektomie (a)-Standard (b)-Erweitert		33
T-4	Transzervikal & Transsternale Thymektomie		

Die Daten der nichtrandomisierten vergleichenden Studie von tThx und sThx zur perioperativen Morbidität und Mortalität belegen die längere Operationsdauer, den kürzeren stationären Aufenthalt und die niedrige Komplikationsrate nach tThx im Vergleich zur sThx (Tab. 4-20). Die Angaben sind nach dem MGFA-Standard mit künftigen Studien vergleichbar. Der Standard der Nachbetreuung führte bisher zu einem Aufenthalt von einem Tag auf der neurologischen ITS, obwohl besonders nach tThx in den meisten Fällen eine intensivmedizinische Betreuung verzichtbar wäre. Die Daten zur Liegedauer beinhalten die Verlegung zwischen neurologischer und chirurgischer Klinik. Bei der tThx erforderte eine Sickerblutung aus dem mediastinalen Gewebe oberhalb der V. brachiocephalica am Anfang der Serie (Patn. Nr. 2) eine Rethorakoskopie. Nach der Blutstillung durch Elektrokoagulation entstand ein Chylothorax. Bei einer weiteren Patientin, die noch vor Einsatz des harmonischen Skalpells operiert wurde, entstand eine Läsion des N. phrenicus durch thermische Fortleitung bei der Präparation des perinervalen Gewebes auf dem Perikard. Diesen beiden intraoperativen Komplikationen nach tThx stehen eine Recurrensläsion links und eine Verletzung der rechten A. thoracica interna nach sThx gegenüber. Zwei Atelektasen traten nach tThx auf, in einem Fall mußte

eine Reintubation vorgenommen werden. Nach sThx traten eine Serombildung, eine Wundinfektion, eine Pneumonie und eine Atelektase auf.

Tab. 4-20: Morbidität und Mortalität bis 30 Tage nach Thx. Darstellung der Daten entsprechend der MGFA-Richtlinien [106]. * $p < 0,05$.

Parameter	tThx	sThx
operativ / postoperativ		
OP-Dauer (Minuten)	194,8 +/- 49,9 *	108,8 +/- 42,0
intraoperative Komplikationen	2 (3,4%)	2 (6,1%)
Krankenhausaufenthalt (Tage)	9,9 +/- 5,0 *	17,4 +/- 11,0
ITS (Tage)	1	1
Beatmung (Nachbeatmung/Reintubation-Tage)	4 (6,8%) *	6 (18,2%)
Infektionen (Lokalisation/Typ/Schwere)	2 (3,4%) *	4 (12,1%)
Transfusionen (Anzahl)	0	2
Nervenverletzungen (Phrenicus/Recurrens/Interkostal-temporär/permanent)	1 (1,7%) * Phrenicus	1 (3,0%) Recurrens
Persistierende Schmerzen (Schwere/Dauer/Therapie)	0 *	1 (3,0%)
Chylothorax (nach Rethorakoskopie)	1 (1,7%) *	0
Tod (innerhalb 30 Tage nach OP, danach, wenn OP-bezogen)	0	0

Die Resultate der tThx bei Thymustumoren wurden in einer Pilotstudie prospektiv erfaßt (Tab. 4-21). Sechs der 7 Patienten hatten eine generalisierte MG. In 5 Fällen wurde eine kurative tThx durchgeführt, in 2 Fällen mußte die Technik der tThx ergänzt werden. Bei einem Patienten (Nr. 2) war aus technischen Gründen eine Konversion zu einer sThx erforderlich. Bei Patient Nr. 5 lag ein auf die rechte Pleurahöhle begrenztes Thymom im Stadium IVa nach Masaoka vor. Die kurative Thx wurde durch eine rechtsseitige thorakoskopische Exploration mit nachfolgender medianer Sternotomie ohne Eröffnung der linken Pleurahöhle, die nicht betroffen war, ermöglicht. Dabei wurde die komplette Resektion der multiplen Satelliten der Pleura viszeralis und parietalis nur durch die thorakoskopische Führung möglich. Die Verteilung der 32 Herde ist in Abb. 4-33 und 4-34 durch die thorakoskopische Sicht erkennbar. Zum Zeitpunkt der Analyse war der Patient nach adjuvanter Therapie rezidiv- und metastasenfrei in kompletter Remission der MG. Unter den 7 Thymustumoren dominierte der kortikale Typ (WHO-B).

Tab. 4-21: Ergebnisse einer Pilotstudie zur Rolle der tThx bei Thymustumoren (insbesondere Thymomen). Rx-Radiotherapie, Ch-Chemotherapie

Patient Nr.	Geschl. (w/m)	Alter (J.)	Histologie (WHO)	Stadium (Masaoka)	Größe (cm)	MG (Oss.)	Adjuvante Therapie (Rx / Ch)	TThx (Besonderes)
1	m	37	B 1	I	2,5	I Ib	-	4 Trokare
2	m	41	AB	I	5,0	II	-	Konversion
3	w	36	B 1	I	4,5	-	-	3 Trokare
4	w	74	B 3	II	4,0	III	Rx	3 Trokare dringlich
5	m	37	B 2	IVa	... + 32 Satelliten	I Ia	Ch	Thorakoskop. Guiding
6	w	57	B 3 multifokal	I	2,8/0,4	I Ib	-	3 Trokare zweites Thymom
7	w	43	B 2	II	3,5	I Ib	Rx	3 Trokare

Patientin Nr. 4 wurde mit beatmungspflichtiger myasthener Krise aufgenommen. Nach intensivmedizinischer Therapie von einer Woche Dauer und multipler Komorbidität war nach Plasmapherese eine operative Therapie nur als minimal-invasiver Eingriff möglich. Histologisch wurde überraschend ein Thymuskarzinom festgestellt. Der Befund der präoperativen CT des Thorax ist in Abb. 4-32 dargestellt. Nach adjuvanter Radiotherapie ist die Patientin derzeit komplett beschwerdefrei ohne Rezidiv oder Metastasierung. Im Fall Nr. 6 wurde im oberen rechten Thymushorn ein weiteres sehr kleines B3-Thymom bei der histologischen Aufarbeitung des Präparates gefunden.



Abb. 4-32: CT-Darstellung von Patientin Nr. 4 mit Nachweis eines Thymustumors bei akuter myasthener Krise mit Notwendigkeit der Beatmung für 7 Tage und Plasmapherese.

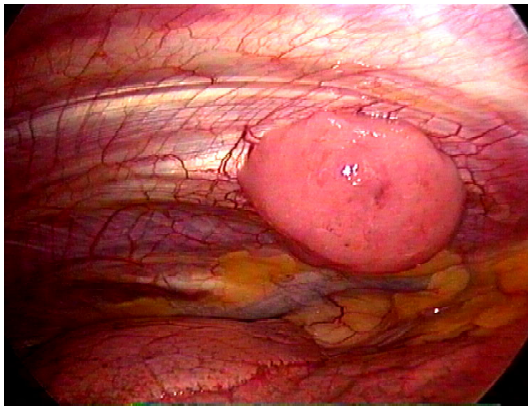


Abb. 4-33: Explorative Thorakoskopie von rechts bei Pat. Nr. 5. Darstellung eines parietalen Satelliten.

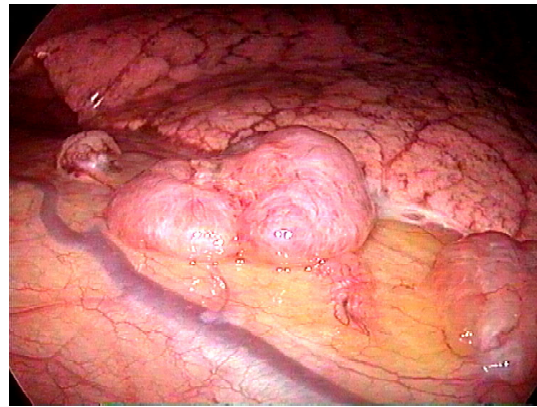


Abb. 4-34: Explorative Thorakoskopie von rechts bei Pat. Nr. 5. Darstellung von pleuralen Thymomherden medial des N. phrenicus auf dem Perikard mit Adhärenz zum Lungenparenchym.

In einer Pilotstudie wurden anhand perioperativer Bestimmung von Basislaborparametern, immunologischen und endokrinologischen Parametern, mögliche Hinweise auf Unterschiede der Invasivität beider Operationstechniken untersucht. Bei den absoluten Zellzahlen des Differentialblutbildes ergaben sich folgende Resultate: Leukozyten und Granulozyten waren in beiden Gruppen am ersten Tag nach der Thx erhöht und befanden sich nach kontinuierlicher Regredienz bis zum 7. postoperativen Tag bereits am 3. postoperativen Tag wieder im Normbereich. Es bestanden keine Unterschiede zwischen tThx und sThx (Abb. 4-35a,b). Beide Gruppen wiesen postoperativ eine geringe Tendenz zur Lymphopenie ohne Unterschied zwischen den Gruppen auf. Nach tThx, aber noch nicht nach sThx, war am 7. postoperativen Tag der Ausgangswert wieder erreicht (Abb. 4-35c). Die Monozytenzahlen waren im postoperativen Verlauf bei tThx und sThx bis auf einen signifikanten Unterschied am 3. postoperativen Tag gleichermaßen kaum verändert (Abb. 4-35d).

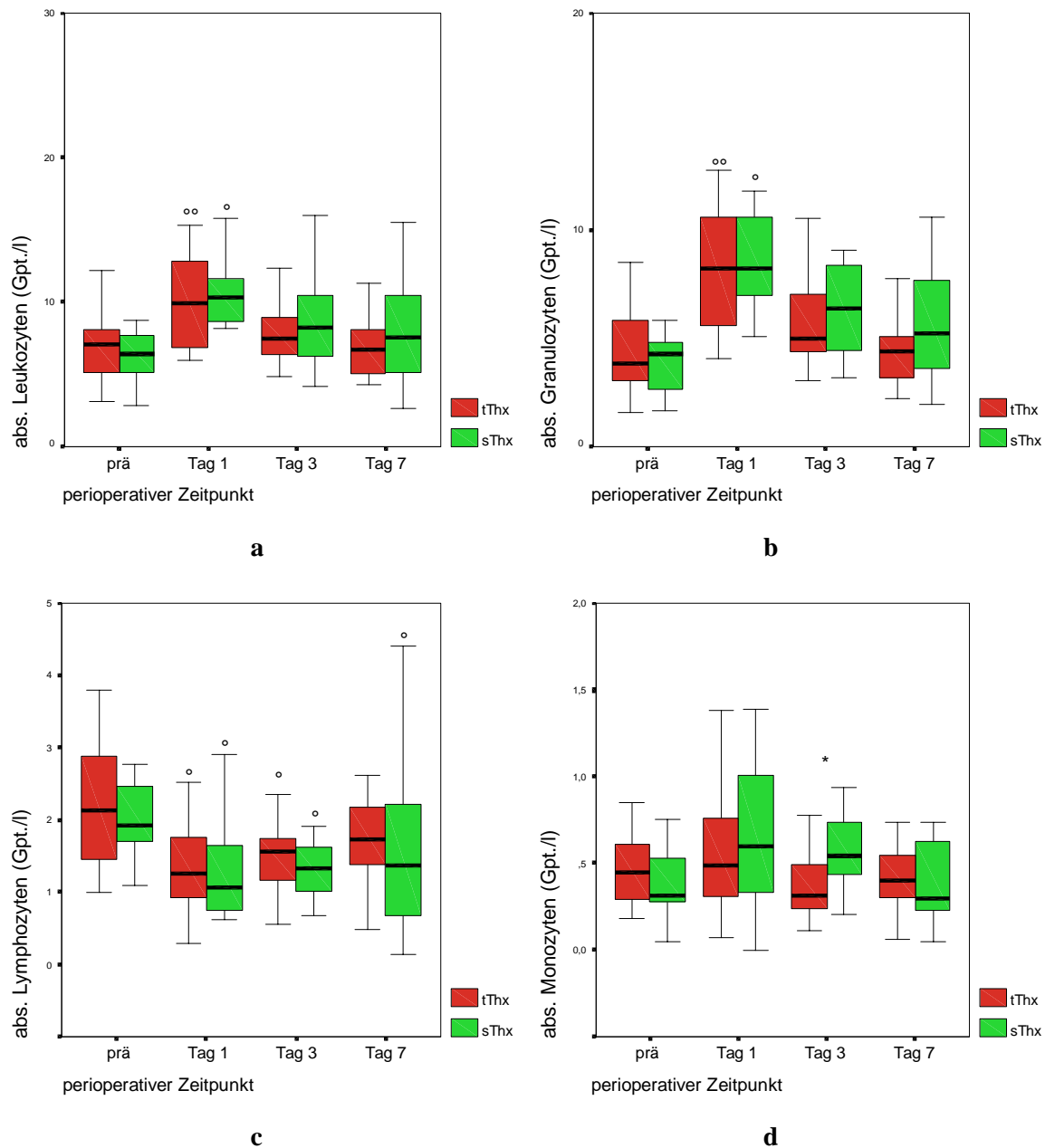
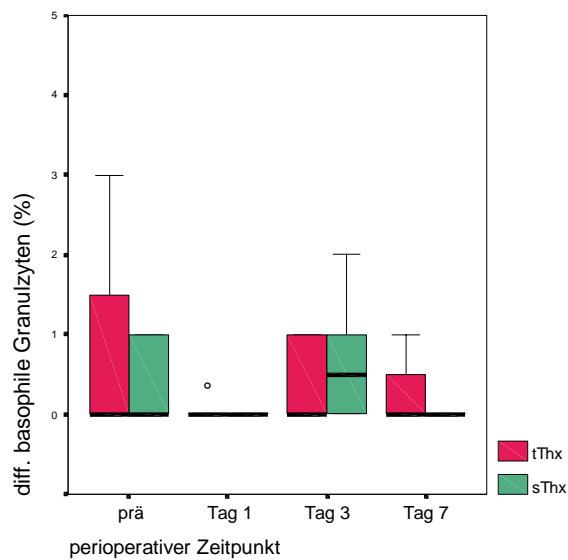
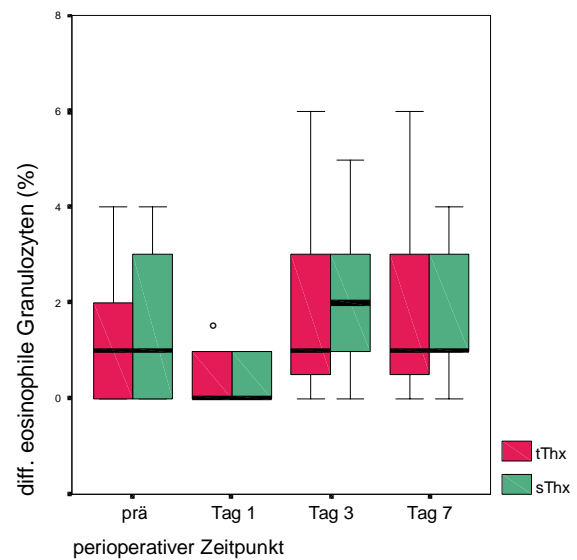
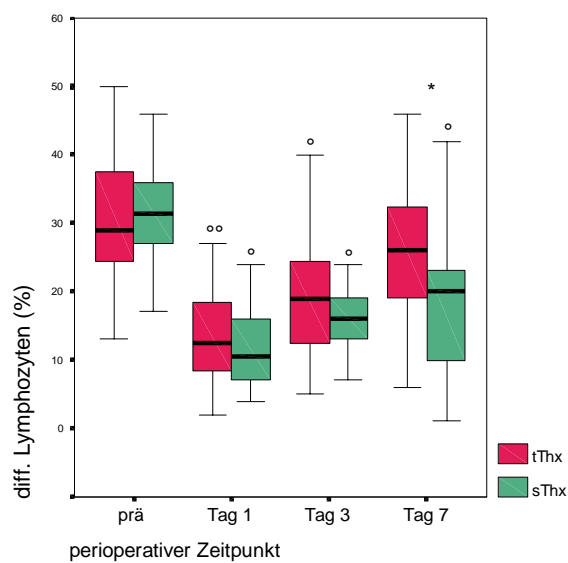
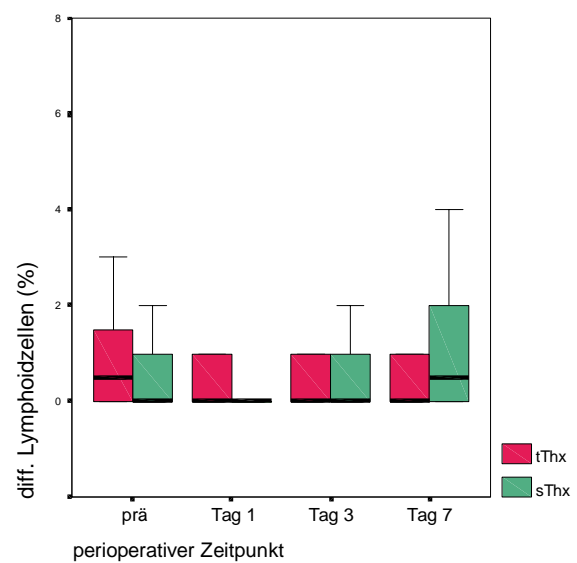


Abb. 4-35: Vergleich der absoluten Zellzahl des Differentialblutbildes im perioperativen Verlauf nach tThx, n=19 und sThx, n=14. Gpt./l – Gigapartikel pro Liter, * p<0,05, Vergleich der Gruppen untereinander; ° p<0,05, °° p<0,001, Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede im postoperativen Verlauf nach tThx im Vergleich mit sThx für die relativen Anteile von basophilen, eosinophilen und stabkernigen Granulozyten, von Lymphoidzellen und von Monozyten festgestellt (Abb. 4-36a,b,d,e,g). Die nach postoperativ eintretender Lymphopenie einsetzende Erholung des relativen Anteils der Lymphozyten war jedoch im Gegensatz zur tThx-Gruppe nach sThx bis zum 7. postoperativen Tag unvollständig. Zu diesem Zeitpunkt war die Lymphozytenzahl nach sThx im Vergleich zu tThx signifikant vermindert (Abb. 4-36c). Eine inverse Relation wurde bei den Zahlen der segmentkernigen Granulozyten gefunden. Bis

zum 7. postoperativen Tag blieb eine signifikante Erhöhung der Werte nach sThx bestehen. Dieser Wert war auch signifikant erhöht im Vergleich zum Wert eine Woche nach tThx, der bereits wieder dem Ausgangswert entsprach (Abb. 4-36f). Eine ähnliche Situation fand sich, weniger ausgeprägt, bei den stabkernigen Granulozyten (Abb. 4-36g).

**a****b****c****d**

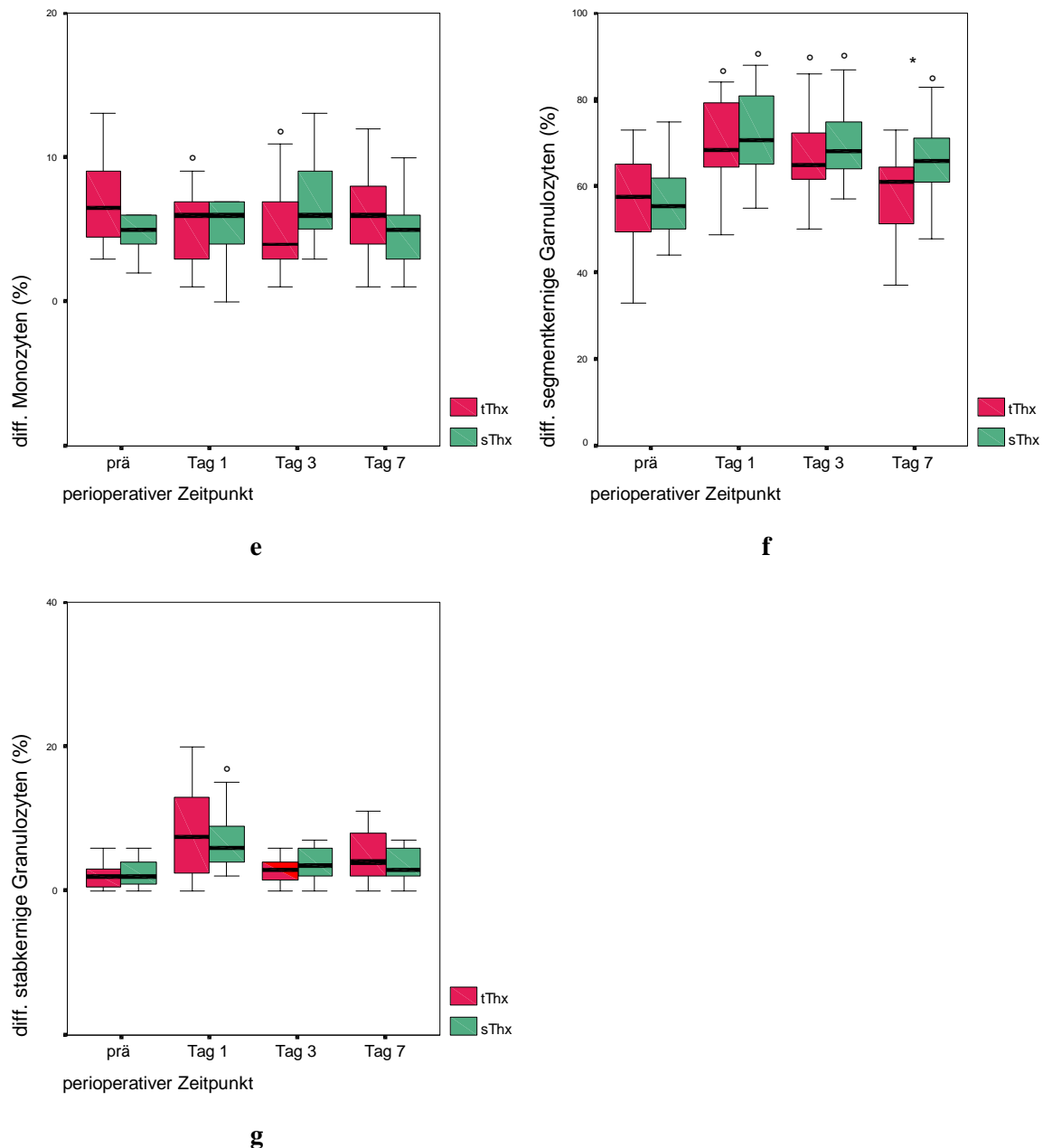


Abb. 4-36: Vergleich der relativen Zellzahl des Differentialblutbildes im perioperativen Verlauf nach tThx, n=19 und sThx, n=14. * $p < 0,05$, Vergleich der Gruppen untereinander; ° $p < 0,05$, °° $p < 0,001$, Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert.

Bei der perioperativen Messung von CD3+-Lymphozyten sowie der speziellen CD71+-, CD86+- und HLA DR+-Monozyten wurden im perioperativen Verlauf keine Unterschiede zwischen sThx- und tThx-Gruppe festgestellt (Abb. 4-37a-d). Bemerkenswert erschien die schnellere Normalisierung der postoperativen Verringerung der CD-86+-Lymphozyten nach sThx im Vergleich zu tThx (Abb. 4-37c).

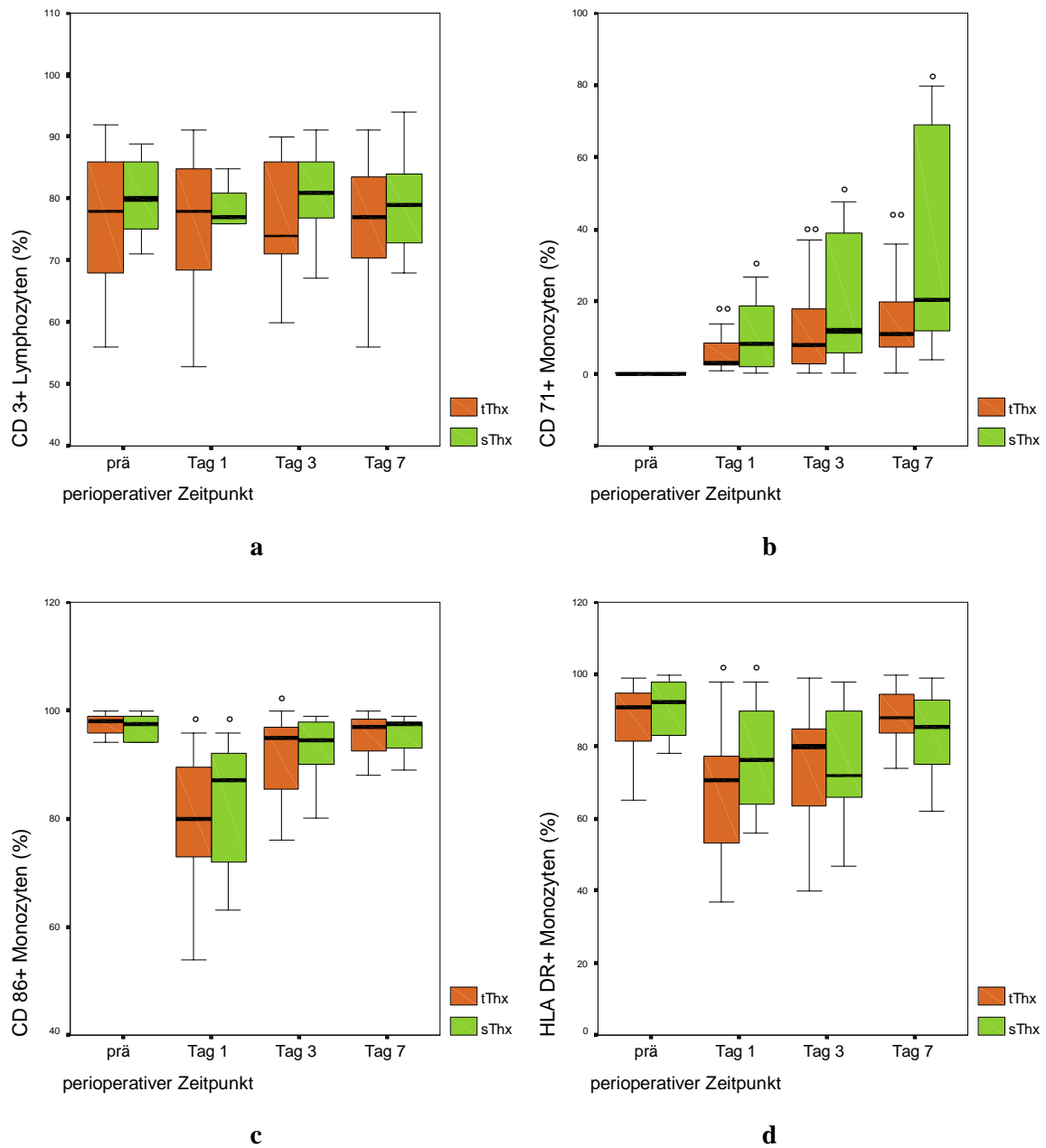


Abb. 4-37: Vergleich der relativen Anteile verschiedener Lymphozytenpopulationen im perioperativen Verlauf nach tThx, n=19 und sThx, n=14. ° p<0,05, °° p<0,001, Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert.

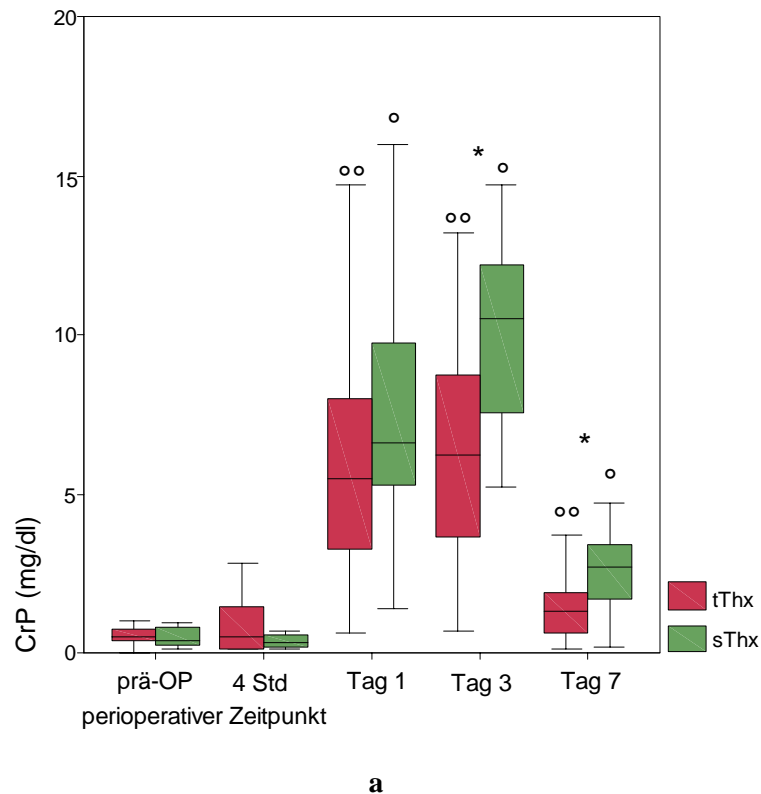


Abb. 4-38a: Vergleich von tThx, n=19 und sThx, n=14 hinsichtlich des postoperativen Anstieges von CrP.
 * $p < 0,05$, Vergleich der Gruppen untereinander; ° $p < 0,05$, °° $p < 0,001$, Vergleich zum Ausgangswert der jeweiligen Gruppe.

Außerdem wurden die folgenden Ergebnisse erhalten: Der CrP-Wert war 4 Stunden postoperativ noch nicht wesentlich verändert und stieg dann in beiden Gruppen signifikant an bis zum ersten postoperativen Tag. Dieser Anstieg war stärker nach sThx, setzte sich in beiden Gruppen zum 3. postoperativen Tag fort, und es ergab sich hier ein signifikant höherer Wert nach sThx im Vergleich zur tThx-Gruppe. Der folgende Verlauf bis 1 Woche nach der Thx zeigte einen Abfall der CrP-Werte in beiden Gruppen, ohne bereits wieder den präoperativen Wert zu erreichen. Jedoch persistierte ein signifikant höherer CrP-Wert nach sThx im Vergleich zu tThx (Abb 4-38a). Die medianen Werte beider Gruppen befanden sich am 1., 3. und auch 7. postoperativen Tag über dem Normbereich für CrP.

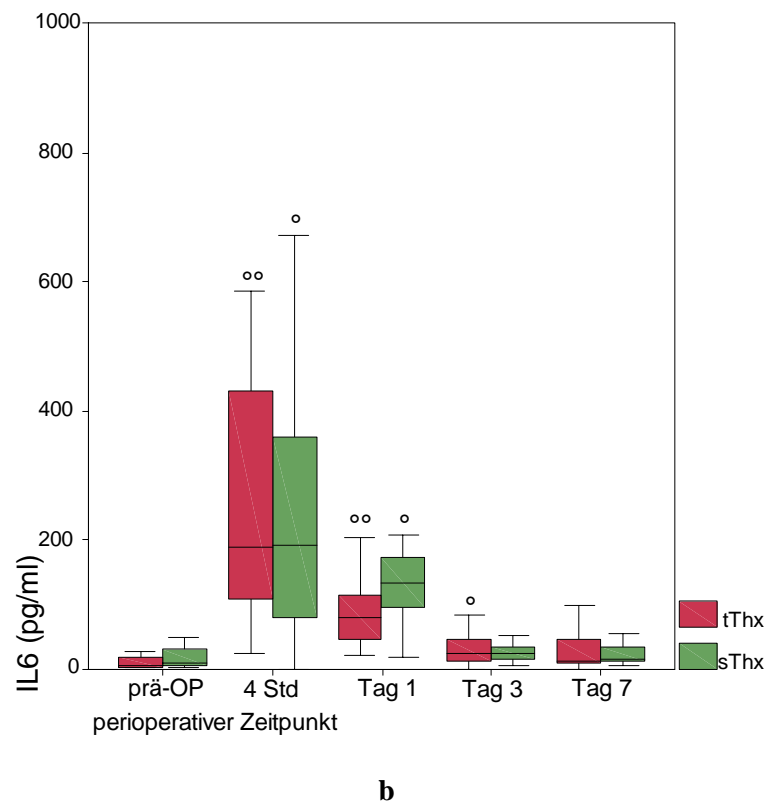


Abb. 4-38b: Vergleich von tThx, n=19 und sThx, n=14 hinsichtlich des postoperativen Anstieges von IL-6; ° p<0,05, °° p<0,001, Vergleich zum Ausgangswert der jeweiligen Gruppe.

Bei der IL-6-Messung fand sich 4 Stunden postoperativ in beiden Gruppen ein Anstieg gegenüber dem Ausgangswert ohne signifikanten Unterschied zwischen tThx und sThx. Es bestand eine Tendenz zu einem langsameren postoperativen Abfall von IL-6 in der sThx-Gruppe. Drei Tage nach der Thx war noch eine Erhöhung des IL-6 nach tThx vorhanden, und 7 Tage postoperativ entsprachen in beiden Gruppen die Werte von IL-6 wieder dem jeweiligen Ausgangswert (Abb. 4-38b). Die IL-6-Werte 4 Stunden und 1 Tag nach der Thx befanden sich in beiden Gruppen über der oberen Normgrenze dieses Zytokins von 30 pg/ml.

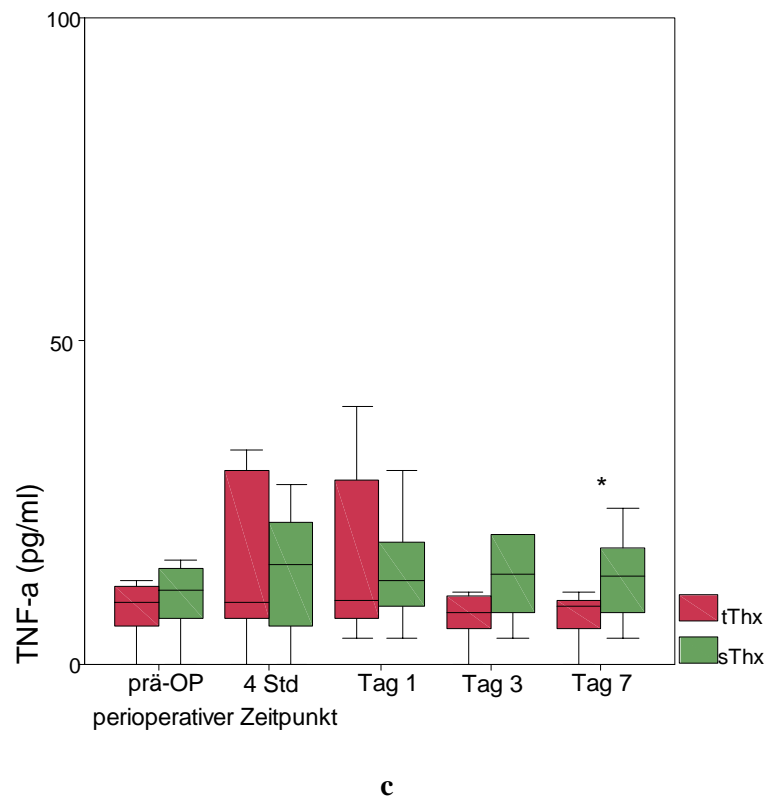


Abb. 4-38c: Bestimmung von TNF-alpha nach Thx wegen MG. Vergleich von tThx, n=19 und sThx, n=14.
* $p < 0,05$, Vergleich der Gruppen.

Bei der Bestimmung von TNF- α war am 3. postoperativen Tag eine Tendenz zu höheren Werten nach sThx als nach tThx vorhanden. Eine Woche nach der Thx lag ein signifikant höherer TNF- α -Wert nach sThx, verglichen mit dem Wert nach tThx, vor (Abb. 4-38c). Die Medianwerte überschritten bis auf den Wert 4 Stunden nach sThx nicht die obere Normgrenze dieses Parameters von 15 pg/ml.

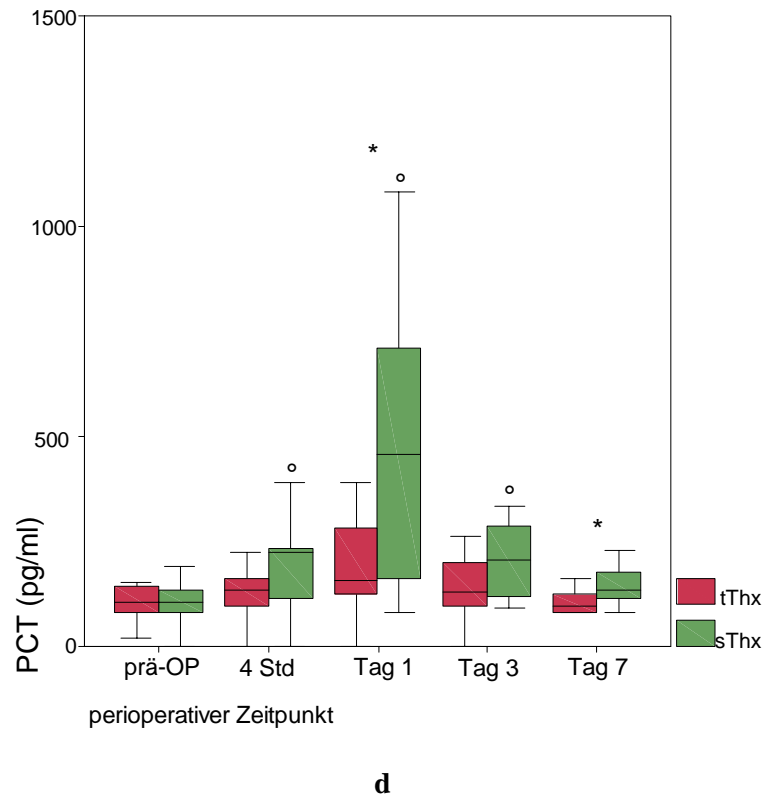
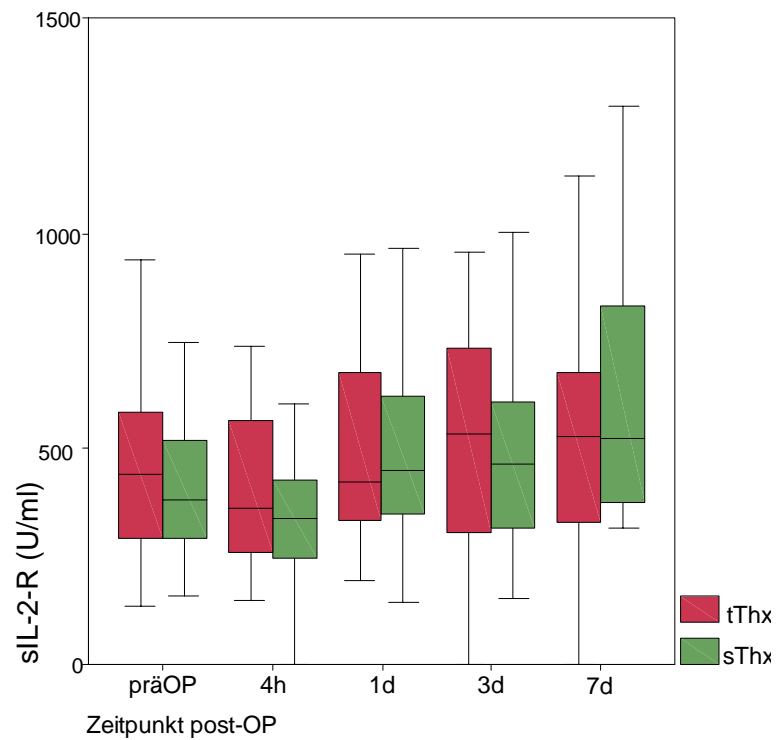


Abb. 4-38d: Perioperative Messung von PCT nach Thx wegen MG. Vergleich von tThx, n=19 und sThx, n=14. * p<0,05, Vergleich der Gruppen untereinander; ° p<0,05, Vergleich zum Ausgangswert der jeweiligen Gruppe.

Bei der Bestimmung von Prokalzitonin (PCT) war 4 Stunden nach Thx ein höherer Anstieg ohne Signifikanz nach sThx vorhanden. Dieser stärkere Anstieg von PCT nach sThx gegenüber tThx war am 1. und 7. postoperativen Tag signifikant und auch am 3. postoperativen Tag in der Tendenz vorhanden (Abb. 4-38d). Zwischen 4 Stunden und 3 Tagen nach der Thx lagen nur in der sThx-Gruppe erhöhte PCT-Werte gegenüber dem Ausgangswert vor. Alle Veränderungen der Medianwerte dieses Parameters bewegten sich in dessen Normbereich unterhalb von 500 pg/ml.



e

Abb. 4-38e: Perioperativer Vergleich der sIL-2R-Bestimmung nach tThx, n=19 oder sThx, n=14 wegen MG. Vergleich zum Ausgangswert der jeweiligen Gruppe.

Bei der Bestimmung des sIL-2R ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen von tThx und sThx. Es fiel ein erheblicher Range auf (Abb. 4-38e). Alle medianen Werte dieses Parameters befanden sich unterhalb der oberen Grenze des Normbereiches von 1000 U/ml.

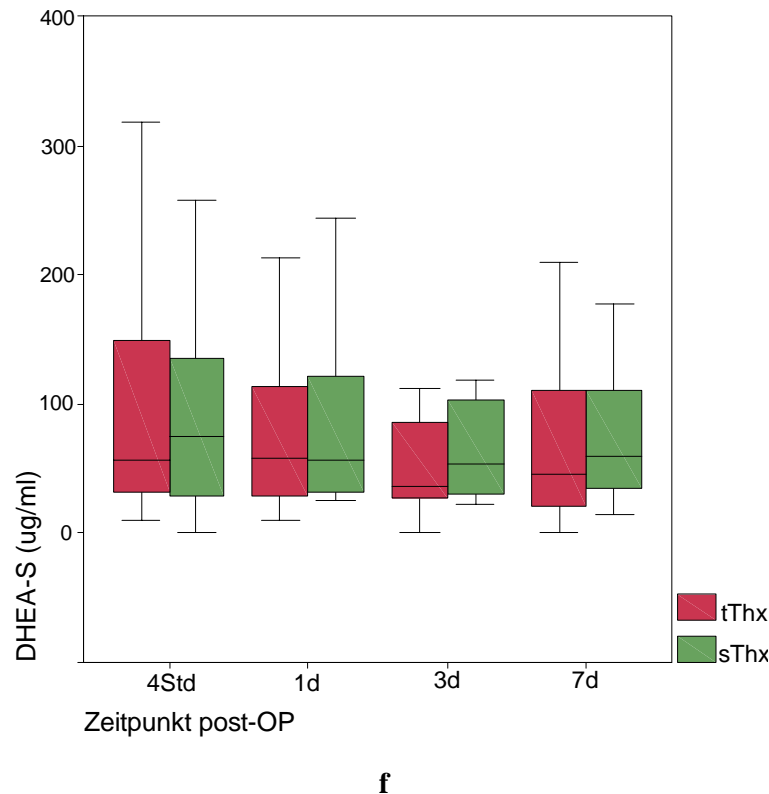


Abb. 4-38f: Postoperative Messung von DHEA-S nach Thx wegen MG. Vergleich von tThx, n=19 und sThx, n=14.

Bei der DHEA-S-Bestimmung ergaben sich postoperativ keine Unterschiede zwischen den Patienten beider Gruppen. Unter Beachtung der Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der vom Hersteller des Testkits angegebenen Referenzwerte dieses Parameters wurden auch zu keinem der festgelegten postoperativen Meßzeitpunkte Veränderungen gegenüber dem Referenzbereich festgestellt (Abb. 4-38f).

4.4 Prospektiv-randomisierte Studie zum Vergleich der Atemfunktion nach thorakoskopischer Thymektomie und Thymektomie durch mediane Sternotomie

Zwischen Januar 1998 und September 1999 wurden 20 Patienten, die wegen einer MG thymektomiert wurden, randomisiert den Verfahren einer tThx oder einer sThx zugeordnet. In jeder der beiden Gruppen befanden sich 10 Patienten. Die demographischen Daten dieser Patienten sind in der Tab. 4-22 dargestellt.

Tab. 4-22: Demographische Parameter der Gruppen von Patienten mit tThx und sThx wegen MG.

Parameter	tThx	sThx
Anzahl (weiblich/männlich)	10 (7/3)	10 (7/3)
mittleres Alter (Jahre)	34.2 +/-12.6	39.1 +/-16.2
Körpergewicht (kg)	69.1 +/-17.3	66.2 +/-13.4
<i>operative Risikoklasse</i>		
(ASA) I/II	4/6	3/7
Autoimmunerkrankung außer MG	3/10	2/10

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich dieser Parameter. In der tThx-Gruppe hatten 2 Patienten eine Rheumatoidarthritis in Assoziation mit der MG und 1 Patient eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung. Ein Patient der sThx-Gruppe hatte eine Colitis ulcerosa und ein anderer Patient eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung. Bezüglich des Stagings der MG nach der Osserman/Genkins Klassifikation [222] und der präoperativen medikamentösen Behandlung gab es keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Tab. 4-23). Präoperativ erhielten alle Patienten Cholinesteraseblocker, und 50% der Patienten jeder Gruppe standen zusätzlich unter Immunsuppression (Tab. 4-23). Die Dauer des Bestehens der MG vor der Operation war geringfügig länger vor der tThx, aber die Differenz zur MG-Dauer vor sThx war nicht signifikant.

Tab. 4-23: Charakteristische Parameter der MG beider Gruppen von Patienten mit tThx und sThx im Vergleich.

Parameter	tThx	sThx
<i>Stadium (Osserman/Genkins)</i>		
I/IIa/IIb	0/5/5	0/4/6
Mittlere präop. Dauer der MG (SD)	11.9 Monate (21.3)	5.3 Monate (4.0)
<i>Präoperative Behandlung</i>		
AChE – Hemmer	10/10	10/10
Kortikoide	4/10	3/10
Azathioprin	2/10	2/10
Plasmapherese	0/10	0/10

In den ersten 2 postoperativen Tagen benötigten die Patienten mit Ausnahme des Zeitpunktes 12 Stunden nach der Operation nach sThx höhere Dosen von Morphinsulfat zur Analgesie als nach tThx (Abb. 4-39).

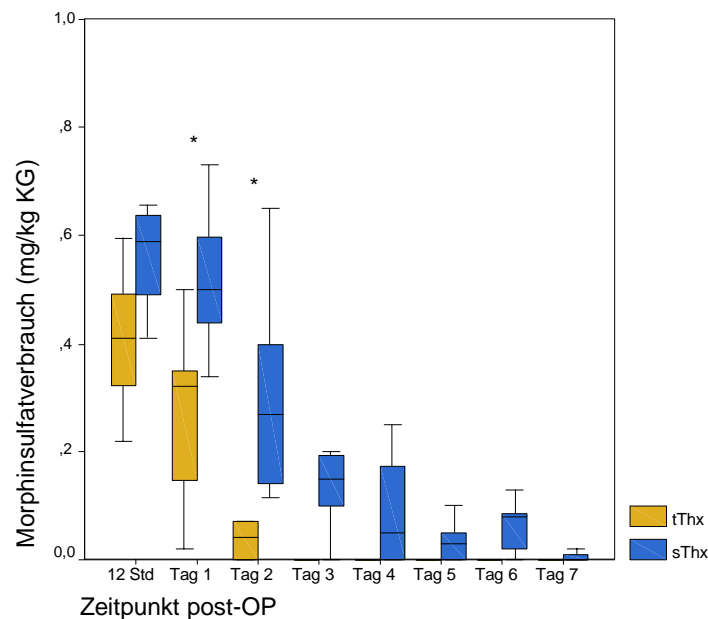


Abb. 4-39: Vergleich des Analgetikabedarfs nach tThx und sThx wegen MG nach PCA unter VAS-Kontrolle. tThx, n=10, sThx, n=10. * $p < 0,05$.

Keiner der tThx-Patienten benötigte eine PCA länger als bis zum 3. postoperativen Tag, dagegen mußte die PCA in der sThx-Gruppe bis zum 6. postoperativen Tag fortgesetzt werden. Die Resultate der komplexen VAS-Untersuchung zeigten die suffiziente postoperative Analgesie der Patienten beider Gruppen ohne Unterschiede. Damit war eine effektive Voraussetzung zum Vergleich der sThx und der tThx hinsichtlich der Atemfunktionstests gegeben (Tab. 4-24).

Tab. 4-24: Subjektive postoperative Schmerzempfindung (VAS), * p<0,05 für den Vergleich zwischen tThx und sThx.

Modalität	2 h postop.	6 h postop.	12 h postop.	1 d postop.	2 d postop.	3 d postop.	7 d postop.
Ruhe							
tThx	3.9 (3.0-7.8)	3.0 (2.0-5.7)	2.8 (2.3-5.6)	2.2 (1.8-4.1)	1.8 (1.5-3.5)	1.2 (0.8-1.8)*	0.2 (0.0-1.0)
sThx	4.0 (2.5-8.1)	3.6 (3.0-7.3)	3.5 (3.0-7.0)	2.4 (1.7-2.1)	2.4 (1.7-3.6)	1.9 (1.1-2.1)	1.0 (0.0-1.3)
Einatmen							
tThx	5.1 (4.6-6.0)	4.8 (4.4-5.6)	4.4 (4.1-5.2)	3.6 (3.4-4.6)	3.0 (2.7-3.9)	2.1 (2.0-3.2)	1.8 (1.4-2.6)
sThx	5.5 (5.1-5.8)	5.2 (4.7-5.5)	5.0 (4.5-5.2)	4.3 (3.5-4.8)	3.6 (2.9-3.9)	2.5 (2.0-3.0)	2.1 (1.6-2.4)
Mobilisation							
tThx	5.8 (5.2-6.4)	5.5 (4.8-6.0)	5.2 (4.5-5.7)*	4.5 (3.8-5.2)	3.7 (3.3-4.5)	2.8 (2.2-3.6)	2.0 (1.1-2.4)
sThx	6.0 (5.8-6.2)	5.8 (5.5-5.9)	5.6 (5.0-5.7)	4.9 (4.5-5.1)	4.0 (3.7-4.3)	3.0 (2.9-3.7)	2.0 (1.8-2.7)
Husten							
tThx	6.0 (5.0-6.4)	5.7 (4.8-6.1)	5.4 (4.5-5.8)	4.5 (4.0-5.2)	3.8 (3.3-4.5)	2.8 (2.2-3.8)	2.0 (1.1-2.7)
sThx	6.5 (5.6-6.9)	6.1 (5.2-6.5)	5.7 (4.9-6.0)	5.2 (4.2-5.5)	4.2 (3.4-4.7)	3.0 (1.9-4.0)	2.0 (1.3-3.0)

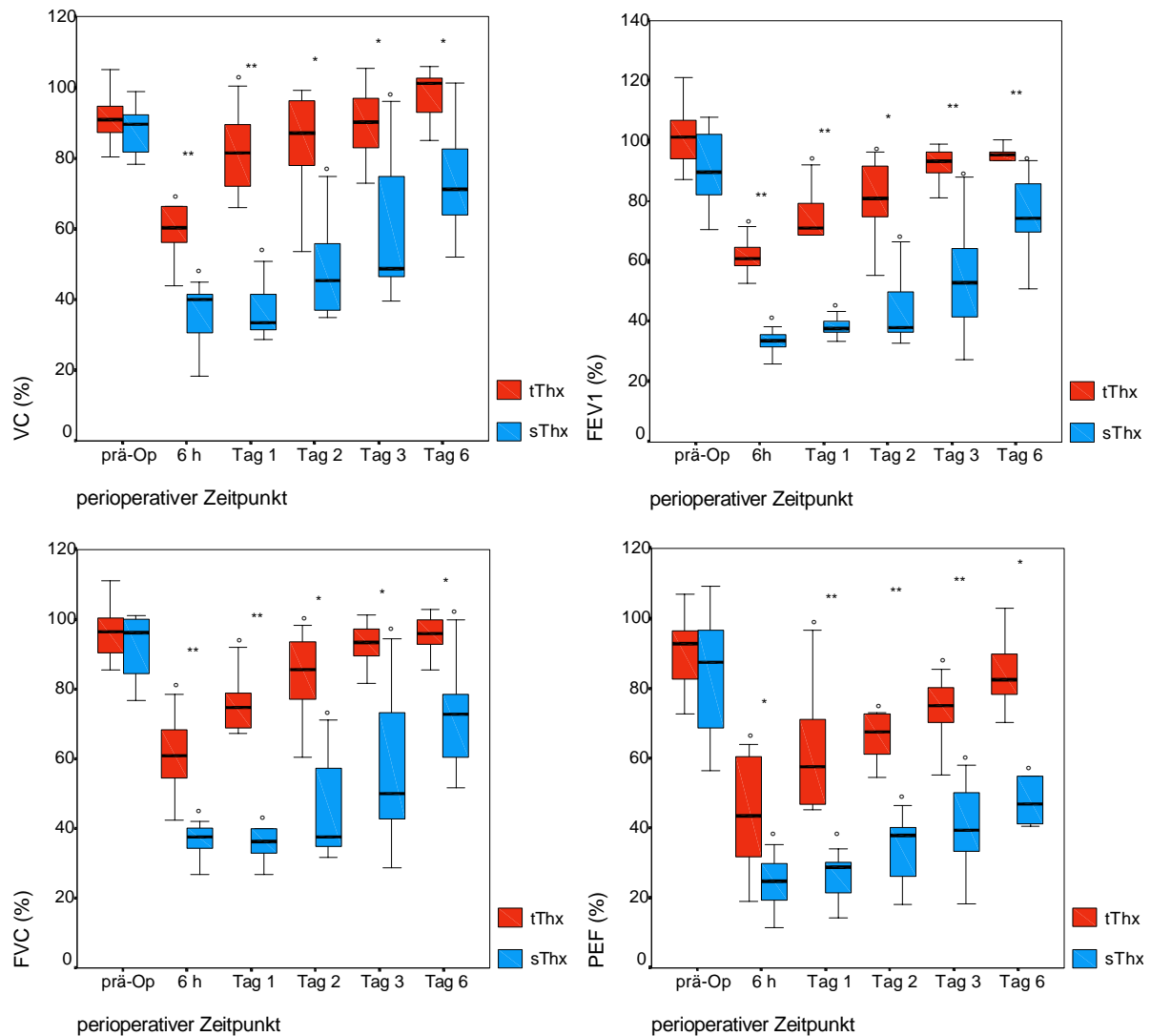


Abb. 4-40: Komplexe Analyse der statischen und dynamischen Parameter der Lungenfunktion nach tThx versus sThx wegen MG. tThx, n=10, sThx, n=10. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, Vergleich der Gruppen untereinander zum jeweiligen Zeitpunkt; ° $p < 0,05$, Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert der Gruppe.

Präoperativ waren die Werte der VC, FVC, FEV1 und des PEF zwischen den Gruppen vergleichbar (Abb. 4-40). Die Ergebnisse der bedside-Untersuchungen mit dem Spirometer korrelierten mit denen der Ganzkörperplethysmographie (Daten nicht dargestellt). Die Werte aller untersuchten Parameter der Atemfunktion lagen bei allen Patienten der Studie über 70% der jeweiligen individuellen Normwerte. Bei der bedside-Bestimmung der postoperativen Atemfunktion anhand der Relativwerte im Vergleich zum jeweiligen präoperativen Ausgangswert der VC, FVC, FEV1 und des PEF wurden nach tThx signifikant bessere Ergebnisse erhalten als nach sThx (Abb. 4-40). Unmittelbar postoperativ war die Lungenfunktion nach tThx auf 65% und nach sThx sogar auf 35% des Ausgangswertes reduziert. Am 3. postoperativen Tag hatte sich die Lungenfunktion nach tThx bereits wieder komplett erholt, betrug

jedoch erst 55% des Ausgangswertes nach sThx. Die signifikante Verringerung der Atemfunktion hielt bei jedem der Einzelparameter nach sThx ungefähr einem Tag länger an als nach tThx (Abb. 4-40).

Neben den durch das Studiendesign definierten Zielkriterien wurden folgende Resultate erhalten: Die mittlere Operationsdauer (+/-SD) betrug 173+/-23 Minuten in der tThx-Gruppe und 122+/-31 Minuten in der sThx-Gruppe. Die tThx dauerte damit länger als die sThx ($p<0,05$). Die Gesamtmenge resezierten mediastinalen Gewebes unterschied sich nicht zwischen beiden Gruppen (Tab. 4-25). Der häufigste histologische Befund war in beiden Gruppen eine Thymushyperplasie in 6 bzw. 7 Fällen. Bei 2 Patienten der sThx-Gruppe wurde intraoperativ ein zuvor nicht diagnostiziertes Thymom gefunden. Diese beiden Thymome von 0,6 und 1,4 cm Größe waren vom Typ der kortikalen Differenzierung (WHO-Typ B2; Tab. 4-25).

Tab. 4-25: Thymusmorphologie bei randomisiertem Vergleich der Atemfunktion nach tThx und sThx wegen MG. Mittleres Gewicht (SD).

Thymusmorphologie (Parameter)	tThx	sThx
Gewicht des resezierten Thymus (SD)	59.6 g (31.2)	63.4 g (26.3)
<i>Thymushistologie</i>		
follikuläre Hyperplasie	6	6
Thymuspersistenz	3	1
Thymusatrophie	1	1
Thymom	0	2

In keiner der Gruppen traten schwerwiegende chirurgische Komplikationen auf. Die postoperative Morbidität erforderte keine speziellen therapeutischen Maßnahmen und hatte nur minimalen Einfluß auf die postoperative Erholung. Nach einem mittleren Follow-up von 12 Monaten zum Zeitpunkt der Auswertung waren die erwarteten Ergebnisse der funktionellen Besserung der MG in beiden Gruppen eingetreten. Die postoperative Klassifikation nach Viets/Schwab [236] ist in Tabelle 4-26 dargestellt.

Tab. 4-26: Besserung der MG nach Viets/Schwab bei randomisiertem Vergleich der Atemfunktion nach tThx und sThx.

Parameter	tThx	sThx
Mittleres Follow-Up (SD)	12.9 Monate (5.6)	12.2 Monate (5.5)
<i>Besserung</i>		
(Viets/Schwab) A/B/C/D/E	2/5/2/1/0	1/5/3/1/0

4.5 Matched-pair Analyse zum Vergleich von 3 verschiedenen Techniken der Thymektomie

Die Verteilung von 182 Thx, die zwischen Januar 1983 und September 2000 an der Charité in Berlin mit 3 verschiedenen Techniken der Thx vorgenommen wurden, geht aus der Abb. 4-41 hervor.

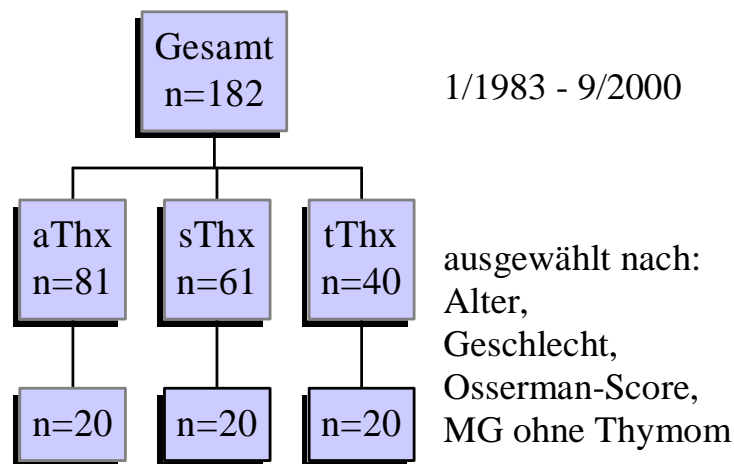


Abb. 4-41: Rekrutierung der Patienten für eine matched-pair Analyse zum Vergleich verschiedener Operationstechniken zur Thx wegen MG.

Für jede Gruppe wurden die Patienten mit denen der beiden anderen Gruppen einer Matching-Prozedur unterzogen. Die Übereinstimmung der Parameter Alter, Geschlecht, MG-Score nach Osserman/Genkins [222] und Vorliegen einer MG ohne Thymom wurde von insgesamt 60 Patienten zufriedenstellend erfüllt. Dadurch standen 20 Patienten-Triplets für die weitere Untersuchung zur Verfügung. Von den 20 Patienten jeder Gruppe waren jeweils 17 weiblich und 3 männlich. Das mittlere Alter der Patienten jeder Gruppe betrug 36 Jahre. Die präoperative Klassifikation der MG zeigte, daß in dieser Studie keine okuläre Form der MG operiert wurde. Jeweils 9 Patienten in jeder Gruppe wiesen ein leichteres (IIa) oder ein schwereres (IIb) generalisiertes Stadium der MG auf. Außerdem befanden sich auch je 2 Patienten jeder Gruppe im Stadium III der MG. Die mediane präoperative Anamnesedauer (Range) der MG betrug 16,5 Monate (1-264) für die tThx, 12,0 Monate (2-96) für die sThx und 24,0 Monate (4-252) für die aThx (Abb. 4-42). Die Anamnesedauer war nicht signifikant verschieden in den 3 Gruppen.

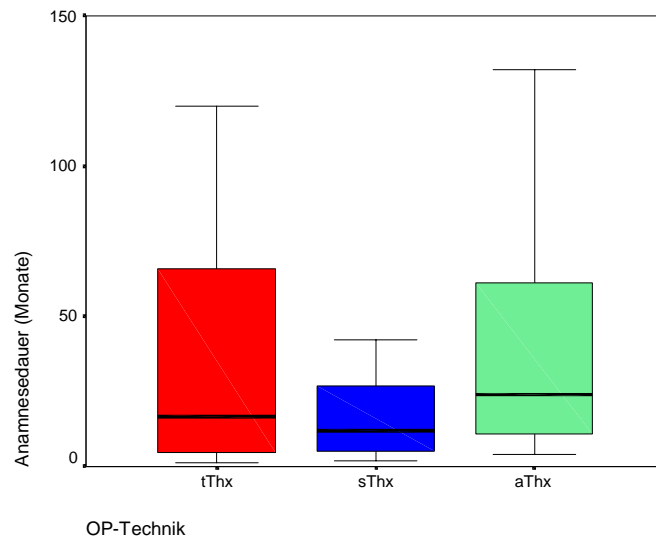


Abb. 4-42: Mediane Anamnesedauer der MG vor Thx. Vergleich von 3 Operationstechniken durch matched-pair Analyse.

Die mediane Dauer des postoperativen Follow-up bis zur letzten Untersuchung war jedoch signifikant unterschiedlich. Die kürzeste Nachbeobachtungszeit hatte erwartungsgemäß die tThx-Gruppe mit 23,5 Monaten (2-71). Das mediane Follow-up betrug 57,0 Monate (6-90) für die sThx und 117,5 Monate (5-195) nach der aThx (Abb. 4-43).

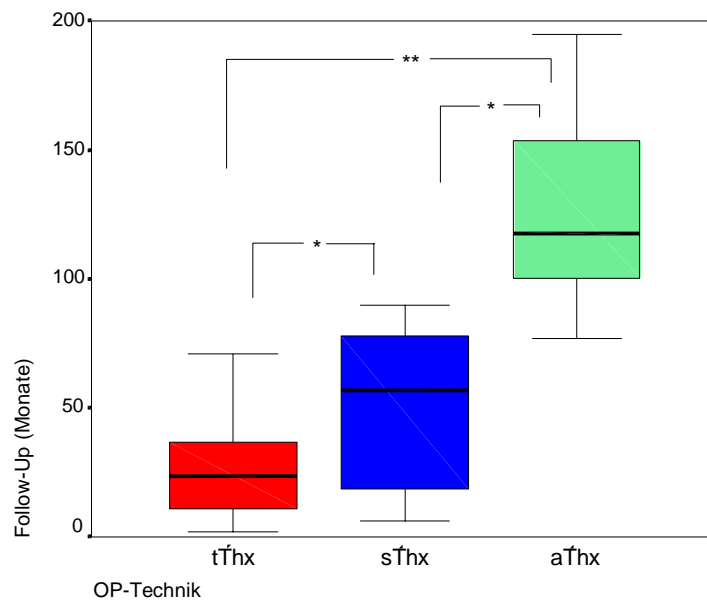


Abb. 4-43: Medianes Follow-up der Patienten in Monaten. Vergleich von 3 Operationstechniken durch matched-pair Analyse. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

Je 5 Patienten (25%) aus der aThx-Gruppe und aus der tThx-Gruppe und 6 Patienten aus der sThx-Gruppe standen vor der Thx unter immunsuppressiver Therapie (Steroide und/oder Azathioprin). Diesbezüglich gab es keine signifikanten Differenzen. Die Operationsdauer für die komplette tThx betrug 185+/-59 Minuten, verglichen mit 113+/-43 Minuten für die erweiterte sThx und 81+/-27 Minuten für die aThx ($p<0,001$). Die postoperative Mortalität war gleich Null. Die höchste Gesamtmorbiditätsrate war 20% nach sThx im Vergleich zu 15% nach aThx und 5% nach tThx ($p<0,05$). Die Unterteilung in wundbezogene und pulmonale sowie sonstige Morbidität ergab 20%, 15% und 0% für sThx, 10%, 5% und 5% für aThx, beziehungsweise 0%, 5% und 5% für tThx (Tab. 4-27).

Tab. 4-27: Matched-pair-Vergleich der Morbidität nach 3 verschiedenen Techniken zur Thx bei MG.

Morbidität	sThx	aThx	tThx
wundbezogen	- Wundinfektion mit Narbenbeschwerden - Serom	- Serom mit Narbenbeschwerden	–
pulmonal	- Pleuraerguß rechts mit verlängerter Drainagezeit - Unterlappenatelektase	- Pleuraerguß rechts	- Unterlappenatelektase links
sonstige	- Blutung aus der echten A. mammaria	- Läsion des linken N. laryngeus rec.	–

Die Bestimmung der kompletten Remissionsrate der MG ergab keine signifikante Differenz der kumulativen Raten nach 5 Jahren zwischen den 3 verschiedenen Zugangswegen zur Thx (Abb. 4-44).

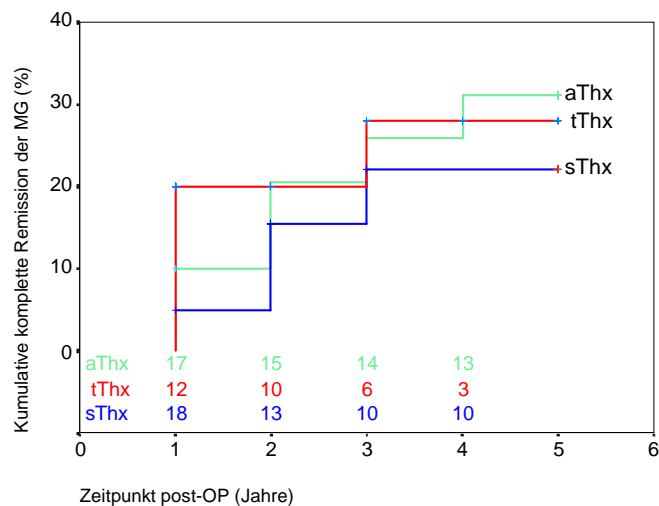


Abb. 4-44: Analyse der kumulativen kompletten Remission nach Thx wegen MG. Matched-pair-Vergleich verschiedener Techniken zur Thx. Dargestellt sind jeweils die zum entsprechenden Zeitpunkt noch vorhandenen „patients at risk“.

Die mittleren ADL-Werte vor der Thx betrugen $8,5 \pm 4,4$ für die tThx, $8,3 \pm 2,9$ für die sThx und $9,1 \pm 3,0$ für die aThx. Bei der jeweils letzten Follow-up Untersuchung war eine Verringerung der entsprechenden ADL-Werte auf $1,8 \pm 2,1$, $2,7 \pm 2,4$ und $2,1 \pm 3,2$ für die 3 Operationstechniken zu verzeichnen (Abb. 4-45).

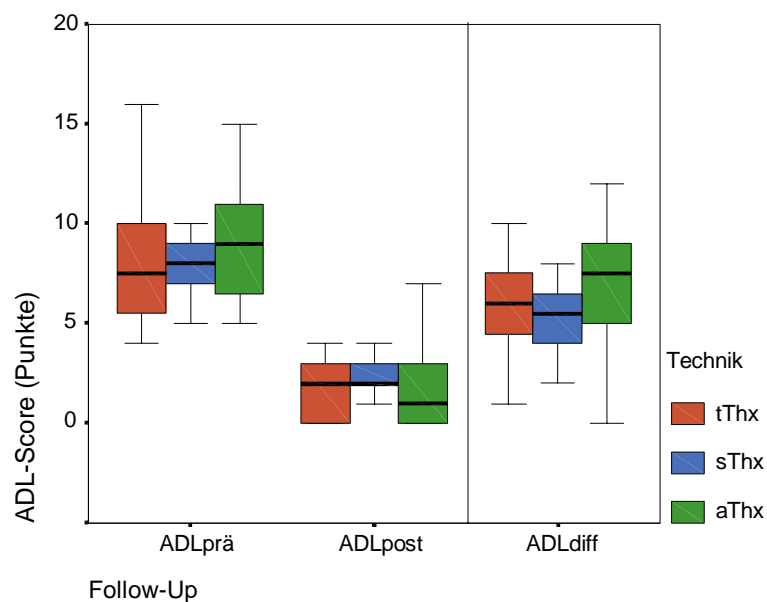


Abb. 4-45: Quantitativer Vergleich der MG-Symptomatik nach Thx wegen MG durch Ermittlung der ADL-Werte vor (ADLprä) und nach (ADLpost) Thx sowie der jeweiligen individuellen Verbesserungen (ADLdiff) nach 3 verschiedenen Operationstechniken (Medianwerte des ADL-Scores).

5. Diskussion

Die tThx wurde unabhängig und zeitgleich mit wenigen außereuropäischen Kliniken an der Chirurgischen Klinik der Charité in Berlin entwickelt und eingeführt (vgl. Tab. 5-4). Die tThx wurde jedoch experimentell und in wichtigen klinischen Teilaspekten bisher ausschließlich an der Charité begründet [259,263,264].

Das Konzept und die Entwicklung der tThx haben 3 entscheidende Quellen: Erstens die langjährige Erfahrung einer Universitätsklinik mit der klinischen Behandlung und der Forschung auf dem Gebiet des speziellen Krankheitsbildes der MG. Dabei war seit Mitte der sechziger Jahre die operative Therapie in Form der Thymusentfernung zum Bestandteil der multimodalen Therapie geworden. Zu Beginn dieser Entwicklung gab es noch keine immunsuppressive Therapie in der heutigen Form [182]. Die zweite Quelle der neuen Operationstechnik ist die thoraxchirurgische Profilierung der Universitätsklinik der Charité, die seit dem Ordinariat von Sauerbruch nicht nur das gesamte Spektrum thoraxchirurgischer Eingriffe in großer Zahl anwendet, sondern auch die Weiterentwicklung thoraxchirurgischer Techniken zu einer zentralen Aufgabe erklärte. Drittens ist das aktuelle Profil der Klinik auf die Evaluierung der minimal invasiven Chirurgie (MIC) ausgerichtet. So ist das Konzept des neuen Zugangsweges zum Thymus logisch und gewissermaßen folgerichtig entstanden.

Die MG ist eine Erkrankung, deren erfolgreiche Therapie viel Erfahrung erfordert. Da die Prävalenz der MG 4,4-15/100.000 beträgt [147,251], kann diese Erfahrung nur durch eine Behandlung in Zentren erreicht werden.

Die operative Therapieoption der Thx bestimmt in den letzten Jahren zunehmend die komplexe Therapie der MG. Dennoch sind aufgrund der noch vorhandenen Zurückhaltung mancher neurologischer Behandler nicht alle Indikationen zur Thx ausgeschöpft. Das bedeutet, es wird noch nicht in allen Fällen einer MG zeitgerecht die Indikation zur Thx erwogen.

Unabhängig von der Art der Thx – also der jeweiligen Operationstechnik – wird das Ergebnis von der Anzahl der durchgeführten Thx und auch von der Frequenz dieses Eingriffes in den entsprechenden Zentren mitbestimmt. Dies gilt insbesondere deshalb, weil aktuell die Häufigkeit der Thx nur in wenigen Kliniken der Welt größer als 10/Jahr ist [27,120]. Für die Richtigkeit dieser These sprechen die Ergebnisse der Medicare-Studie in den USA, die alle bisherigen kleineren Untersuchungen bestätigen: Bei 2,5 Millionen operierter Patienten (14 Eingriffe, davon 6 kardiovaskuläre und 8 onkologische) bestand eine inverse Korrelation zwischen der Mortalitätsrate und der Operationsfrequenz der jeweiligen Einrichtung [20]. Dieses Ergebnis war um so deutlicher, je seltener der Eingriff insgesamt durchgeführt wurde. So ergab sich ein Unterschied der Mortalität von lediglich 2% bei der koronaren Bypass-Operation, während bei der Pankreasresektion dieser Unterschied 12,5% betrug.

Zur Frage der Ergebnisqualität muß bei der Thx berücksichtigt werden, daß es ausgeprägter Erfahrung bedarf, eine Thx komplett und ohne Komplikationen vorzunehmen.

5.1 Retrospektive Analyse der Ergebnisse nach Thymektomie 1983-1998

Zur Definition des Standards einer neuen Operationstechnik bedarf es natürlich einer genauen und kritischen Analyse der publizierten Ergebnisse, die durch die jeweilige herkömmliche Technik erreicht werden. Grundsätzlich muß die Forderung bestehen, daß eine neue Operationstechnik mindestens die Ergebnisse der konventionellen Operation erreicht. Dann – und nur unter dieser Voraussetzung – können die eventuellen Vorteile der neuen Technik zu deren Durchsetzung führen.

In der vorliegenden Arbeit wird durch eine Analyse der Ergebnisse der Thx bei MG in der eigenen Klinik ein interner Maßstab definiert. Ein Blick auf die weltweit vor 1970 publizierten Ergebnisse der operativen Therapie der MG zeigt zunächst die insgesamt geringe Anzahl von Arbeiten (Tab. 5-1) in den immerhin 70 Jahren, seit der Zusammenhang der MG mit dem Thymus postuliert wurde [313]. Dabei wurde durch Simpson eine teilweise Reevaluation des Patientengutes von Keynes vorgenommen, so daß die Zahl der Thx wegen MG jahrzehntelang nur an 4 Kliniken der Welt mehr als 50 betrug. Es dominierte eindeutig der transsternale Zugang, vereinzelt erfolgten aThx und bis 1970 in etwa 50 Fällen ein zervikaler Zugang zur Thx. Durchschnittlich lag die Mortalität der Thx vor 1970 um 10%, erreichte aber in 4 Serien 21-33% und beeinflusste die Diskussion über die Operation maßgeblich (Tab. 5-1). Der Rückgriff auf den zervikalen Weg zum Thymus wurde damals allein aus diesem Grund zum Ausgangspunkt der Kontroverse über die beste Operationstechnik der Thx. Die Angaben über die Rate der erreichten Vollremissionen reichten vor 1970 von 4,2%-38% (Tab. 5-1).

Tab. 5-1: Entwicklung der Thyrektomie vor 1970. Zusammenstellung sämtlicher Daten. Th–Thymom, VR–Vollremission, B–Besserung, U–unverändert, S–verschlechtert, T–verstorben, TS–transsternal, PS–partielle Sternotomie, ALT–antero-laterale Thorakotomie, PLT–posterolaterale Thorakotomie, TC–transzervikaler Zugang.

Autor / Jahr	Klinik	Thx (n)	Th	Zeitraum	Zugang	Letalität	Gesamt-benefit	VR	B	U / S	T	Follow-up
Blalock, 1944 [21]	Johns Hopkins Hospital, Baltimore	20	2	1941-1944	TS (PS)	15,0%	65,0%	15,0%	50,0%	15,0%	5,0%	21 Monate
Keynes, 1946 [127]	L.C.C. Hospital, New End, Hampstead	51		1941-1946	TS (PS)	33,0% (3,0%)	85,0%	27,3%	57,6%	15,0%		3 Jahre
Clagett, 1946 [38]	Mayo Clinic, Rochester	32	15	1941-1946	ALT, PLT später TS	6,3%	63,0%	10,0%	53,0%	30,0%	6,6%	7 Monate
Harvey, 1948 [88]	Johns Hopkins Hospital, Baltimore	32		1941-1948	TS (PS)	9,4%	69,0%	27,6%	41,4%	6,9%	24,0%	n.a.
Viets, 1950 [308]	MG Clinic, Massachusetts General	36	7	1941-1949	TS	11,1%	50,3% (o.T)	10,3%	40,0%	17,9%	13,7%	n.a.
Eaton, 1950 [58]	Mayo Clinic, Rochester	75	24	1941-1947	ALT, PLT später TS	8,0%	56,2% / 37,5%	8,3% / 4,2%	47,9% / 33,3%	33,3% / 25,0%	4,2% / 25,0%	n.a.
Schwab, 1953 [277]	MG Clinic, Massachusetts General	78	n.a.	1941-1946 1946-1952	TS	29,0% 8,0%	62,0%	16,7%	44,9%	17,9%	20,5%	n.a.
Keynes, 1954 [128]	Queens Square Hospital, London	120	n.a.	1941-1949	TS (PS)	6,3%	90,0%	32,5%	58,1%	8,3%		4,5 Jahre
Eaton, 1955 [59]	Mayo Clinic, Rochester	121	51	1941-1954	TS	6,6%	65,0% / 34,0%	17,0% / 13,0%	48,0% / 21,0%	23,0% / 15,0%	12,0% / 51,0%	3,6 Jahre
Simpson, 1958 [287]	National Hospital for Nervous Diseases, London	294	36	1941-1956	TS (PS)	7,8%	57,0% / 25,0%	21,3% / 11,1%	35,7% / 13,9%	18,2% / 11,1%	9,7% / 33,3%	7 Jahre

Tab. 5-1: Entwicklung der Thyrektomie vor 1970. Zusammenstellung sämtlicher Daten. Fortsetzung.

Autor / Jahr	Klinik	Thx (n)	Th	Zeitraum	Zugang	Letalität	Gesamt-benefit	VR	B	U/S	T	Follow-up
Henson, 1965 [90]		77	30	1948-1962								7,4 Jahre
Adler, 1965 [3]	Medizinische Akad. Düsseldorf	11	4	bis 1965	TS + TC	0%	88,8%	22,2%	66,6%	11,1%	11,1%	2 Jahre
Drobni, 1968 [56]	Universität Budapest	25	6	1957-1967	13 x PS 12 x TS	16,0%	71,3%	38,0%	33,3%	14,3%	14,3%	
Zeldowicz, 1969 [345]	Vancouver General Hospital	60	30									11 Jahre
Perlo, 1971 [236]		642	225									1-28 Jahre
Papatestas, 1971 [232]	Mount Sinai Hospital, New York	185	74	1941-1961 1962-1969	TS, seit 1967 47 x TC	21,0% / 6,0%	75,6%	25,2%	50,4%	10,8%	11,6%	n.a.

Die Anzahl von 130 Thx bei Patienten mit MG in einem Zeitraum von 15 Jahren ist vergleichsweise repräsentativ. Eine Übersicht ausgewählter deutschsprachiger Publikationen der Ergebnisse der operativen Therapie der MG bestätigt dies (Tab. 5-2). Aus dieser Zusammenstellung geht auch hervor, daß die Chirurgische Klinik der Charité bereits vor dem Beginn der retrospektiven Studie, also bis 1983, mit 130 Patienten und vor allem auch weiterhin nach 1998 bis zum Ende der vorliegenden Arbeit mit weiteren 52 Patienten die größte Serie von Thx aufweist (Tab. 5-2). Nur wenige Zentren verfügen über eine analoge Erfahrung.

Tab. 5-2: Auswahl der Erfahrungen mit der Thx bei MG im deutschsprachigen Raum nach 1970.

Autor, Ort	Jahr	Zeitraum	Anzahl der Thx
Späth, Tübingen [292]	1987	1977-1985	75
Wolff, Berlin [322]	1987	1963-1983	130
Schumpelick., Hamburg [275]	1982	1965-1981	54
Dapper, Gießen [45]	1988	1963-1987	90
Inderbitzi, Bern [101]	1991	1970-1986	27
Bertram, Aachen [17]	1993	1986-1993	18
Mönig, Köln [194]	1995	1986-1994	26
Busch, Hamburg [28]	1996	1976-1993	86
Guth, Mainz [85]	1997	1984-1996	52
Schulze, Bochum [272]	1998	1992-1997	12
Kaiser, Berlin [113]	1998	1985-1997	16
Semik, Münster [281]	1998	1989-1998	25
Klein, Düsseldorf [140]	1999	1984-1992	51
Jonas, Karlsruhe [112]	2000	1985-1998	42
Rückert, Charité Berlin [263]	2003	1983-2000	182

Das mediane Follow-up aller retrospektiv betrachteten Patienten von 92 Monaten (4-192) gestattet eine Einschätzung der Langzeiterfolge der Thx. Sowohl die Besserungs- als auch die Remissionsrate entsprechen den in der Literatur mitgeteilten Ergebnissen [81] (Tab. 5-1). Die in der retrospektiven Analyse ermittelte Prognoserelevanz von Schweregrad der MG, Geschlecht, Alter, Anamnesedauer der MG vor der Thx und Vorhandensein eines Thymoms für die erreichte Besserung der MG nach Thx wird von einigen Autoren bestätigt, findet sich aber nicht konstant (Tab. 5-5). Der Befund einer besseren Prognose für das männliche Geschlecht muß unter Beachtung der geringen Anzahl männlicher Patienten in der Kohorte kritisch betrachtet werden. Er entspricht nicht der einhelligen Erfahrung der besseren Resultate der Thx bei MG für Frauen [58,59,128,277]. Die Form einer

Kohortenstudie wurde gewählt, um den höchsten Evidenzgrad dieser retrospektiven Analyse zu erreichen [11]. Die Anzahl von 58 Patienten in einer Kohorte mit einheitlichem Follow-up über mindestens 8 Jahre wird nur in wenigen Untersuchungen zur Thx bei MG erreicht [81] (Tab. 5-1,5-2). Das unterstreicht die Verlässlichkeit der Ergebnisse des eigenen Zentrums als Ausgangspunkt und interner Standard für ein neues Operationsverfahren.

5.2 Die neue Operationstechnik der thorakoskopischen Thymektomie

5.2.1 Anatomische Studie zur Technik der thorakoskopischen Thymektomie

Aus immunologischen und funktionellen Gründen besteht die Forderung zur Durchführung einer kompletten Thx. Dadurch wird in entscheidendem Maße die Diskussion über die adäquate Technik zur Thx beeinflusst [105]. Alle theoretisch-experimentellen Begründungen für die hervorragende Bedeutung der Thx in der therapeutischen Gesamtstrategie der MG (vgl. 1.1.2) lassen eine Entfernung des gesamten Thymusgewebes notwendig erscheinen. Der ontogenetische Deszensus der Thymusanlage begründet nun aber eine stets mögliche, spätere ektope Lokalisation von Anteilen des Thymus im gesamten vorderen Mediastinum. Eine anatomische Studie zur Thx hat 1988 bei der Lokalisation und auch der Quantifizierung aberranten Thymusgewebes im vorderen Mediastinum geholfen [109]. Bereits 13 Jahre vorher hatten Masaoka et al. ektopes Thymusgewebe im Kompartiment des vorderen Mediastinums gefunden [178]. Die prozentualen Anteile ektopen Thymusgewebes, die an den 8 speziellen mediastinalen Lokalisationen in unserer Studie nachgewiesen wurden (Tab. 4-9), bestätigen die Daten anderer Publikationen zur Verteilung von Thymusgewebe im vorderen Mediastinum [9,105,110]. Die Bedeutung auch kleiner persistierender Thymusanteile nach einer Thx für den fehlenden klinischen Erfolg wurde mehrfach nachgewiesen [91,109,187,255].

Einer der Hauptaspekte des gestörten Allgemeinzustandes bei einer MG ist die Beeinträchtigung der Atemfunktion. Deshalb sollte die durch eine Thx postoperativ auftretende weitere Einschränkung der Atemfunktion so gering wie möglich sein. Überhaupt gibt es kaum eine andere Erkrankung außer der MG, die in diesem Sinne so definitiv einer minimal-invasiven Operationstechnik bedarf.

Der hauptsächliche Nachteil aller weniger invasiven Techniken zur Thx außer der tThx, die traditionell mit der medianen Sternotomie konkurrieren, ist jedoch ihre mangelnde Radikalität [55,105,110,170,210]. Für die Technik der tThx wurde nun kürzlich ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der Erhaltung der Lungenfunktion nach der Thx im prospektiven kontrollierten Vergleich mit der erweiterten medianen Sternotomie nachgewiesen [264].

Nach unserem besten Wissen wurden bisher keine anderen experimentellen Daten zur Radikalität der tThx publiziert. Die hier präsentierte anatomische Studie zeigt erstmalig in einem humanen Leichen-Modell, daß eine adäquate, das heißt, eine vollständige vordere mediastinale Resektion mit der tThx erreicht werden kann [259].

Die Studie ist als Beitrag zur Einführung der tThx nach den Kriterien der „Good clinical practice“ zu betrachten. Das experimentelle Modell hat realistische anatomische Bedingungen geschaffen, unter denen sowohl eine Evaluation als auch eine Weiterentwicklung der Technik der tThx möglich waren. Es gibt außerdem keine vergleichbare Möglichkeit, die Fähigkeiten zu erwerben, die für die klinische Durchführung dieser anspruchsvollen Technik erforderlich sind. Verglichen mit dem humanen Leichen-Modell ist die erfolgreiche klinische Anwendung der tThx allerdings noch schwieriger. So gestattete das Modell nur in begrenztem Umfang, den Umgang mit Komplikationen zu trainieren. Es bestand beispielsweise keine adäquate bzw. realistische Blutung bei Gefäßverletzung. Eine Nervenläsion konnte nicht anhand der funktionellen Folgen eingeschätzt werden. Andererseits war, dem hohen mittleren Alter der Patienten der anatomischen Studie geschuldet, die thorakoskopische Resektion des anterioren mediastinalen Gewebes schwieriger als in den meisten klinischen Fällen, weil ein höherer Anteil mediastinalen Fettgewebes im Verhältnis zum erfaßbaren Thymusgewebe bei älteren Individuen besteht. Genau diese experimentellen Bedingungen sind jedoch gut vergleichbar mit der klinischen Situation einer langzeitigen Kortikoidmedikation zur immunsuppressiven Vorbehandlung einer MG vor der Thx.

Die laparoskopische und später auch die thorakoskopische Chirurgie haben bewiesen, daß ein minimaler Zugang nicht eine minimale Exposition des Operationsfeldes bedeutet. Die weite Exposition des vorderen Mediastinums während links- oder rechtsseitiger Thorakoskopie ist überzeugend gut. Insbesondere auch der kaudale Anteil des perikardialen Fettgewebes kann durch die thorakoskopische Technik komplett reseziert werden. Insgesamt wird der linksseitige thorakoskopische Zugang für die Thx bevorzugt, aber auch die rechtsseitige Technik kann in klinisch begründeten Fällen Verwendung finden [165,166,190,261]. Unsere Studie bestätigt die Argumente, nach denen ein linksseitiger Zugang bevorzugt wird: der größere linke Anteil des Thymus, der weitgehend linksseitige Verlauf der Vena anonyma im vorderen oberen Mediastinum und die Erreichbarkeit des aorto-pulmonalen Fensters, wo sich ektopes Thymusgewebe befinden kann [110,190]. Selbst wenn man das Argument anerkennt, daß der thorakoskopische Zugang von rechts leichter erscheint, kann eine radikale Thx besser von links erreicht werden [168,190,192,261,332,335]. Durch subtile Festlegung der Trokarinsertionen und den Einsatz einer 30 Grad-Optik wurde in der vorliegenden Studie eine komplette Thx von der linken Seite erreicht. Dies entspricht auch unseren bisherigen klinischen Erfahrungen [261,263].

Der hier gewählte experimentelle Ansatz war geeignet, die Radikalität der Thx überhaupt zu überprüfen. Farbe und Konsistenz des mediastinalen Gewebes im humanen Leichen-Modell waren überraschend realistisch im Vergleich zu den klinischen Bedingungen. Diese experimentelle Studie könnte Modellcharakter tragen. Für die Erlernung der Technik der tThx würden dabei folgende Vorteile bestehen: Erstens können die humanen anatomischen Bedingungen in keiner anderen Spezies oder in einem in-vitro Modell auch nur annähernd so gut dargestellt werden. Spezielle zusätzliche Vorpräparationen der Siten würden im Vergleich zu den Angeboten älterer aufbereiteter Präparate

durch einige anatomische Institute entfallen. Zweitens vereinfacht das experimentelle Modell die Operation, da hier keine Zwerchfellbewegungen und auch keine Atemexkursionen der Lungen auftreten. Die exakte Präparation wird auch durch die an diesem Modell fehlende Herzaktion erleichtert.

Neben der Optimierung und Standardisierung der Operationstechnik war es das primäre Ziel der anatomischen Studie, die Radikalität der tThx zu untersuchen. Mit dieser experimentellen Untersuchung wurde erstmals ein minimal-invasives Verfahren hinsichtlich der Vollständigkeit der Thymusentfernung untersucht. Die unilaterale Operationstechnik von links erlaubt nach den Ergebnissen unserer Studie eine komplette Thx. Dennoch dauert die Kontroverse über die herkömmlichen Operationstechniken der Thx an. Dabei beanspruchen einige Autoren für das Verfahren der transzervikalen Thx gleiche Ergebnisse der Besserung der MG im Vergleich zur erweiterten medianen Sternotomie [27,31,109]. Sollte nun überdies die tThx leichter erlernbar sein als die transzervikale Thx, dann sollte sie schon aus diesem Grund die Methode der Wahl zur Thx werden. Eine kürzlich von Jaretzki durchgeführte Analyse hat jedoch erneut die Aufmerksamkeit auf die Tatsache gelenkt, daß die Datenanalyse zur funktionellen Verbesserung der MG nach Thx oft methodisch inadäquat vorgenommen wird. Allein deshalb sind nach den Recherchen von Jaretzki uniforme Ergebnisse nach ganz verschiedenen bisher praktizierten Thx-Techniken berichtet worden [105]. Eine korrekte Aufarbeitung zeigte dagegen eine direkte Korrelation zwischen dem Ausmaß der mediastinalen Resektion und der langzeitigen Verbesserung der MG. Interessanterweise postuliert ein exzellenter Überblick über verschiedene Techniken der Thx, daß die tThx eine radikalere Thx erlaubt als zahlreiche der etablierten Methoden zur Thx und sich demnach in Konkurrenz mit der erweiterten medianen Sternotomie befindet [105]. Es gibt jedoch außer den hier vorliegenden Ergebnissen bisher keinerlei weitere experimentelle Daten zum Vergleich irgendwelcher Thx-Verfahren hinsichtlich deren Radikalität. Daher beweisen die in der anatomischen Studie erhobenen Daten erstmals die von Jaretzki postulierte Rolle der tThx. Trotzdem wurde die tThx kritisiert, durch eine möglicherweise geringere Radikalität niedrigere Verbesserungsraten der MG zu erbringen als eine erweiterte mediane Sternotomie [105]. Die Resultate unserer anatomischen Studie beweisen jedoch, daß die thorakoskopische Operationstechnik eine radikale Thx erreicht. Nur auf dieser Grundlage ist es, streng genommen, erlaubt, mit der klinischen Überprüfung dieser Operationstechnik fortzufahren. Hinsichtlich der Menge an reseziertem mediastinalem Gewebe befindet sich unsere anatomische Studie in Übereinstimmung mit unserer klinischen Serie von mehr als 60 Patienten, bei denen analoge Resektatgewichte vorlagen. Bemerkenswert erscheint ferner, daß die videoassistierte thorakoskopische erweiterte Thx (VATET), eine Kombination von transzervikalem und beidseitigem thorakoskopischem Vorgehen, ähnliche Gewebemengen reseziert hat (Tab. 4-7) [170,210]. Der minimale Zugang der thorakoskopischen chirurgischen Thx-Technik entweder von der linken oder von der rechten Seite ergibt eine adäquate Exposition zu einer Entfernung des vorderen anterioren Mediastinalgewebes wie bei einer konventionellen Thx über eine mediane Sternotomie.

5.2.2 Technik der thorakoskopischen Thymektomie

Die vorliegende Arbeit widmete sich der Suche nach einer optimalen operativen Technik zur Thx. Dabei wurde durch die Beschreibung einer neuen Technik (vgl. 4.2.2) und den Nachweis ihrer Wirksamkeit (vgl. 4.3-4.5) die Möglichkeit gezeigt, die bisherige Kontroverse zu dieser Fragestellung durch die Realisierung der radikalen Thx mit geringstmöglicher Invasivität zu lösen. Es muß betont werden, daß diese Operationstechnik in allen Aspekten anspruchsvoll ist [166,191,192,261,328]. Einzelne Mitteilungen über sehr lange Operationszeiten und postoperative Probleme mit der Extubation nach tThx bestätigen das [301]. Die Durchführbarkeit dieser Operation darf nicht vergessen lassen, daß ausgiebige Erfahrungen mit der thorakoskopischen Operationstechnik im Allgemeinen, der konventionellen Thoraxchirurgie und der anatomischen Verteilung des Thymus im vorderen Mediastinum unbedingte Voraussetzungen sind, die Methode der tThx erfolgreich anzuwenden. Anderenfalls würde das Risiko inkompletter Resektionen oder technischer Fehler wachsen. Dies könnte die Langzeitresultate und die postoperative Morbidität vermeidbar verschlechtern. Deshalb ist neben dem Modellsitus (vgl. 4.2.1) eine aktive Weitergabe der operativen Technik erforderlich. Wir demonstrierten die tThx in der Charité und in anderen Kliniken oder im Rahmen von Symposien mehrfach. Außerdem wurde ein Video für die Videothek der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie angefertigt. Schon die Lagerung trägt maßgeblich zur effektiven Einstellung des Operationssitus bei. Sie muß insbesondere die spezielle Überstreckung des linken Armes ohne Lagerungsschäden realisieren (Abb. 5-1, vgl. Abb. 4-7). Die überstreckte Position des Armes kann auch im Verlauf der Operation erst dann eingestellt werden, wenn die Präparation des kardiophrenischen Gewebes erfolgt, also im letzten Abschnitt der tThx. So lassen sich mit Sicherheit nervale Irritationen vermeiden. Die bei einer kleinen Anzahl von Patienten unmittelbar postoperativ vorhandenen Dysästhesien des linken Armes waren bis zum 3. postoperativen Tag komplett reversibel. Ng et al. finden eine modifizierte Rückenlage des Patienten vorteilhaft, jedoch wird an diesem Beitrag klar gezeigt, daß so eine Exploration der gegenseitigen Pleura nicht erreichbar ist [206]. Die Anordnung von Operateur und Assistent nebeneinander ist ergonomisch vorteilhaft, auch die in Abb. 4-8 gezeigte Position der OP-Schwester und der Videotechnik haben sich bisher als günstigste Variante erwiesen.

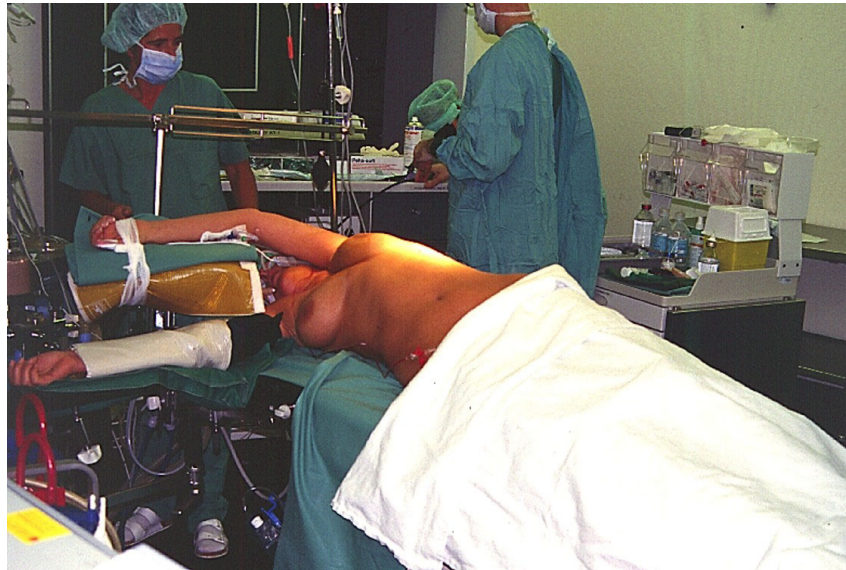


Abb. 5-1: Position des Patienten zur tThx. 30 Grad-Halbseitenlagerung rechts mit weiter Überstreckung des linken Armes ohne Kopftieflagerung.

Die Trokarpositionen sollten präoperativ am sitzenden und auch am liegenden Patienten jeweils mit und ohne Überstreckung des linken Armes geplant und dann markiert werden. So können kosmetische Aspekte wie bei ästhetischen Operationen berücksichtigt werden und gleichzeitig die optimale Darstellung des Situs von der linken Pleurahöhle aus erreicht werden. Wesentlich für die subtile operative Technik der tThx sind die 4-fache Lupenvergrößerung der Videokamera und die 30 Grad-Optik. Der Umfang der Kamerabewegungen kann gegenüber einer 0 Grad-Optik deutlich reduziert werden. So können Affektionen von Interkostalnerven vermieden werden. Außerdem tragen das Zurückziehen der Trokare in den Weichteilmantel der Thoraxwand während des Verlaufes der tThx und die Benutzung von Trokaren mit einem maximalen Durchmesser von 10 mm zu einer geringen postoperativen Beeinträchtigung bei. Die in 2 Fällen benutzte 5 mm-Optik mit entsprechender Kamera ist allerdings mit einer deutlichen Einschränkung der Exposition des Operationssitus verbunden. Sie sollte deshalb nur bei zierlichen Individuen bzw. Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg vorgesehen werden.

Die Anzahl von 3 Trokaren ist nach den experimentellen und klinischen Ergebnissen ausreichend und stellt das Minimum der Invasivität dar. In unserer konsekutiven klinischen Studie wurden bis auf 2 Ausnahmen alle Patienten der tThx-Gruppe über einen 3-Trokar Zugang thymektomiert. Der erste Patient erhielt 4 Trokare [262]. Abgesehen von den erweiterten tThx-Verfahren [210] ist darauf hinzuweisen, daß einige Vertreter des unilateralen Zuganges eine 4-Trokar Technik anwenden [191] [Lerut, persönliche Mitteilung-Video]. Sowohl in der gemeinsamen Publikation der Teams um Mineo und Lerut, als auch in der Beschreibung der tThx von Yim wird die Operation weiterhin mit 4 Trokaren ausgeführt [192,332,334]. Die Anordnung der Trokare liegt sehr weit lateral, was im Zusammenhang mit der Benutzung einer 0-Grad Optik durch Yim die Notwendigkeit eines 4. Trokars

notwendig erscheinen läßt. Zusätzlich muß angemerkt werden, daß die Erreichbarkeit der kontralateralen Seite bei dieser Technik sicherlich schwieriger ist. Dies gilt besonders auch beim Zugang von rechts, den Yim bevorzugt, und bei dem dann die linke Pleurahöhle erreicht werden muß [167,335].

Bereits im Abschnitt 5.2.1 wurden die Vor- und Nachteile des links- oder rechtsseitigen Zuganges für die tThx diskutiert. Zusätzlich sprechen folgende Argumente von Mulder aus der Erfahrung von mehr als 300 Thx über eine erweiterte sThx für den linksseitigen Zugang zur tThx: Bei der Mobilisation des Gewebes auf dem Perikard, beginnend am Zwerchfell und fortgesetzt bis zur Schilddrüse, ist es auf der rechten Seite kaum je notwendig, am N. phrenicus zu manipulieren, weil auf dieser Seite sehr wenig dieses Gewebes lateral des Thymus unterhalb des Nerven vorhanden ist. Auf der linken Seite ist das jedoch viel schwieriger. Nicht selten ist eine Mobilisierung des linken N. phrenicus erforderlich, um suspektes, am linken Thymuslappen adhärentes Gewebe zu exzidieren, das sich unter dem Nerven nach lateral ausdehnen kann [197]. In der bisherigen klinischen Serie von 75 Patienten wurde nur zweimal von rechts operiert. In beiden Fällen war die CT-Morphologie dafür ausschlaggebend. Ein Patient wies ausnahmsweise einen rechts prävalierend vergrößerten Thymus auf, bei dem ein Thymom nicht zweifelsfrei auszuschließen war. Bei dem zweiten Patienten lag eine atypische Linksverlagerung des sehr prominenten pulmonalen Ausflußtraktes nach medianer Sternotomie mit Korrektur eines Morbus Fallot im Kindesalter vor. Die Auffassung, der überwiegend rechtshändige Chirurg würde den Zugang von rechts ergonomisch besser durchführen können [165,335], sollte angesichts der klaren anatomischen Argumente für die tThx von links, keine Rolle spielen [190].

Die zusätzliche präoperative Anlage eines Pneumomediastinums vor der tThx wurde von der Arbeitsgruppe um Mineo propagiert, um die mediastinale Präparation zu erleichtern [191]. Durch eine Luftinsufflation von 400-600 ml 24 Stunden vor der tThx über eine Veress-Kanüle oberhalb des Manubriums sterni fanden die Autoren die initiale Visualisierung und die folgende Mobilisation des Thymus erleichtert. So konnte die Operationszeit von 220 auf 150-180 Minuten gesenkt werden [191]. Für das Standardverfahren der eigenen und anderer Serien erschien dieses Vorgehen bisher verzichtbar, jedoch könnte es sich im Einzelfall als vorteilhaft erweisen. Allerdings wurde auf potentielle Risiken der venösen Lazeration und einer Luftembolie hingewiesen [327].

Die tThx wurde auch als mögliche Technik zum Reeingriff bei therapierefraktärer MG nach vorausgegangener Thx in einer Pilotstudie an 4 Patienten untersucht [240]. Bei dieser schwierigen Indikationsstellung wurde meist eine erweiterte sThx durchgeführt, um nicht entferntes Thymusgewebe sicher zu entfernen [99,175,187,255]. Die oft hochdosierte Immunsuppression und die festen substernalen Adhäsionen nach vorausgegangener sThx oder zervikalem Zugang sind deutlich erhöhte Risiken für eine sThx bei diesen Patienten. Pompeo et al. konnten mit der tThx in der erweiterten Serie von 8 Reoperationen ohne Mortalität in allen Fällen verbliebenes Thymusgewebe entfernen und in 75% der Fälle eine symptomatische Verbesserung der MG erzielen [239]. Auch in unserer Serie sind 2 Reoperationen thorakoskopisch mit erfolgreicher Resektion von Thymusgewebe

durchgeführt worden. In beiden Fällen erwies sich die weite Resektion des mediastinalen und unteren zervikalen Fettgewebes als sehr gut möglich. Dennoch fordert Jaretzki kategorisch eine sogenannte maximale Thx bei jedem Reeingriff nach Thx [104,108,109], um den gelegentlich fehlenden Erfolg etwa einer transzervikalen Re-Thx [229] zu vermeiden.

Unter dem Einfluß der Entwicklung der tThx sind zahlreiche weitere Vorschläge initiiert worden (vgl. Tab. 1-3). Gemeinsam ist diesen Varianten die Vermeidung der Sternotomie. Die erweiterte, sogenannte VATET-Technik, bestehend aus einer simultanen beidseitigen Thorakoskopie und einem zervikalen Zugang, unterliegt, genau wie die subxiphoidale Technik, zunächst der Kritik, nicht im eigentlichen Sinn minimal-invasiv zu sein [170,210]. Eine Erweiterung des unilateralen 3-Trokar Zuganges bei anatomisch bedingter Notwendigkeit kann jederzeit, auch zur eventuellen Kontrolle des Situs, vorgenommen werden. Sie konnte jedoch bei Exploration der kontralateralen (rechten) Pleurahöhle in der unter 4.2.2 angegebenen Technik in aller Regel unterbleiben. Die kombinierte zervikal-subxiphoidale Thx bietet im Vergleich zur tThx keinen Vorteil, denn die Instrumente müssen auf engem Raum parallel zueinander und zur Kamera geführt werden, was einen Nachteil beinhaltet. Ein kosmetischer Vorteil ist nicht erkennbar und überdies ist eine erhöhte Morbidität kritisiert worden [104]. Wenn Uchiyama et al. bei diesem Zugang eine Inzidenz von 4% für die Verletzung des N. phrenicus angeben, müssen wir Jaretzki zustimmen, daß diese Technik wahrscheinlich nicht geeignet ist, eine komplette Thx zu garantieren [108,303]. Fast erwartungsgemäß ist auch die Kombination einer subxiphoidalen kleinen Thorakotomie mit einem beidseitigen thorakoskopischen Zugang an 2 Patienten beschrieben worden, dessen Vorteil nicht klar erkennbar erscheint [97].

Die standardisierte Technik der tThx kann auch mit Einsatz eines Operationsroboters (DaVinci, Intuitive Surgical, Inc., Mountain View, CA, USA) durchgeführt werden, wobei die Präparation im Halsbereich besonders präzise zu gestalten ist. Erste Erfahrungen bei begrenzten Indikationen lagen auch auf dem Gebiet der Thoraxchirurgie vor [340] und wurden durch eigene Erfahrungen in der viszeralen minimal-invasiven Chirurgie ergänzt. Ein bisher bestehendes technisches Limit durch die begrenzte Anzahl von Instrumenten für das DaVinci-System wurde durch die Verfügbarkeit des harmonischen Skalpells erheblich verbessert. Die erste komplette Thx in 3-Trokar-Technik bei einem 59-jährigen Patienten mit MG (Stadium IIa nach Osserman) und einem 2,4 cm großen Thymom wurde am 29. Januar 2003 in der Charité in Berlin vorgenommen. Yoshino et al. kombinierten zur Resektion eines 2,5 cm großen Thymoms eine 4 cm Minithorakotomie mit 2 weiteren Zugängen von rechts lateral, ohne eine komplette Thx vorzunehmen [339]. Das aktuell verfügbare DaVinci-System kann an die nur gering modifizierte Position der 3 Trokare gut adaptiert werden.

Die Bestimmung geeigneter Kriterien zur Beurteilung der adäquaten oder optimalen Operationstechnik hat durchaus verschiedene Aspekte zu berücksichtigen. So steht das Langzeitergebnis im Vordergrund. Dabei ist die klinische Besserung der MG eindeutig das Hauptzielkriterium. Daneben ist auch die Kosmetik des Zuganges ein langfristig wichtiges

Zielkriterium. Die Reduktion der AchR-AK ist interindividuell sehr verschieden und nicht streng mit dem klinischen Verlauf der MG korreliert [55]. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist daher limitiert. Kurz- und mittelfristig ist die Morbidität der jeweiligen Technik einer Thx, verbunden mit den Daten des klinischen Aufenthaltes, Parameter des Vergleiches verschiedener Zugangswege zum Thymus.

Tab. 5-3: Vorteile (+) und Nachteile (-) der möglichen chirurgischen Zugänge zur Thymektomie.

Parameter	Zugang					
	trans-sternal	trans-zervikal	erw. transsternal	lat. Thora-kotomie	subxiphoidal (+ zervikal)	thorako-skopisch
Übersicht im Mediastinum	+	-	+	+	(+)	+
Exposition des Thymus	+	-	+	+	(+)	+
Radikalität	+	-	+	(+)	(+)	+
Thorax-destabilisation	-	+	-	-	+	+
Pulmonale Funktion	-	+	-	-	+	+
Postoperative Schmerzen	-	(+)	-	(+)	(+)	(+)
Kosmetik	-	+	-	(-)	(+)	+

Die eigenen Erfahrungen mit der experimentellen und klinischen Durchführung der tThx, aThx, sThx und dem zervikalen Zugang sowie die publizierte Literatur zu den technischen Aspekten der Thx werden in der Tab. 5-3 zusammengefaßt. Unter der Voraussetzung, daß mindestens analoge Langzeitergebnisse der Verbesserung der MG durch eine adäquate Radikalität gesichert werden können, würden alle kurz- und mittelfristigen klinischen Vorteile jedoch die tThx favorisieren (Tab. 5-3).

5.3 Prospektive klinische Studie zur Operationstechnik und den Ergebnissen der thorakoskopischen Thymektomie

Die vorliegende Arbeit wertet 60 konsekutive tThx bis März 2002 aus (Abb. 4-20). Eine Konversion wurde am Anfang der Serie durchgeführt. Bis zum Ende 2002 sind insgesamt 75 tThx vorgenommen

worden. Somit ist seit dem Beginn 1994 ein kontinuierlicher Anstieg der Operationsfrequenz bis 20/Jahr 2002 zu verzeichnen.

Tab. 5-4: Auswahl bisheriger Erfahrungen mit der tThx.

Autor	Jahr	Patientenzahl	Besonderheiten
Landreneau [149]	1992	1	Thymom-keine vollst. Thx
Acuff [2]	1993	1	Thymom
Coosemans [42]	1993	1	
Sugarbaker [295]	1993	keine Angabe	+ zervikaler Zugang
Roviaro [256]	1994	9	
Yim [334]	1995	8	
Sabbagh [266]	1995	18	4 Konversionen
Mack [168]	1996	32	1 Konversion, 4 Zentren
Rückert [261]	1999	20	1 Konversion
Yim [335]	1999	25	3 ohne MG, 1 Konversion
Mineo/Lerut [192]	2000	31	2 Zentren
Roviaro [257]	2000	22	ausschließlich Thymome
Popescu [241]	2002	25	keine Expl. kontralateral
Savcenko (Mack) [269]	2002	37	1 Konversion
Wright [323]	2002	25	1 Konversion
Gellert [249]	2002	71	7 Konversionen
Landreneau [148]	2002	55	Vortrag Barcelona
Eigene Serie	2002	75	2 Konversionen

Die Tab. 5-4 stellt eine Auswahl der ersten Veröffentlichungen über die tThx vor. Wie beschrieben, handelte es sich teilweise um unvollständige Thx, es wurden mehr als 3 Trokare oder auch zusätzlich andere Zugänge benutzt. Die erste Operation wurde mit 5 Trokaren in 245 Minuten ausgeführt [149]. Interessanterweise wurden die ersten beiden Patienten wegen eines Thymoms operiert. In beiden Fällen rief diese Mitteilung einen kritischen Kommentar hervor [225,226].

Zusammen mit den aus verschiedenen Gründen weiter konventionell vorgenommenen Thx ergibt sich in der Charité eine mittlere jährliche Anzahl von 14 Thx. Diese Zahl übertrifft die Operationsfrequenz großer, aktueller Serien weltweit [27,47,48]. Es gibt nur wenige Zentren, die noch häufiger eine Thx bei MG durchgeführt haben. Im Mt. Sinai Hospital in New York wurden durchschnittlich jährlich 22,5 Thx über 35 Jahre und von Szobor et al. in Budapest sogar 32,4 Thx jährlich über 10 Jahre vorgenommen [120,230].

Die Patientencharakteristik ist sehr typisch für die MG und entspricht in Häufigkeit und Altersverteilung den publizierten Daten der anderen Serien [27,47,48,105].

Es wurden durchaus auch ältere Patienten operiert. Die Anzahl von Patienten, die zum Zeitpunkt der Thx älter als 60 Jahre waren, betrug 9 (15%) bei tThx und 2 (6%) bei sThx. Unsere älteste Patientin war 74 Jahre alt und profitierte nach thorakoskopischer Resektion eines B3-Thymoms mit präoperativer myasthener Krise maßgeblich in Form einer pharmakologischen Remission. Obwohl das Patientenalter in einer Reihe von Publikationen (vgl. Tab. 5.5) und auch in der eigenen retrospektiven Kohortenstudie (vgl. 4.1) ein prognostisch relevanter Parameter ist, sind die Ergebnisse der Thx bei MG des sogenannten 2. Altersgipfels akzeptabel und unterschieden sich teilweise nicht von den Ergebnissen bei jüngeren Patienten [26,54,217,302]. Gerade die Möglichkeit der minimal-invasiven tThx sollte helfen, das Dogma einer Altersgrenze für die Thx bei MG völlig zu überwinden.

Über den Schweregrad der MG vor der Thx geben Abb. 4-22 und Tab. 4-15 Auskunft. Dabei wird eine vielfach gemachte Angabe der modifizierten Osserman-Klassifikation in die für zukünftige Vergleiche durch die MGFA präzisierte neue Klassifikation übersetzt. Das ermöglicht den Vergleich mit historischen Serien und künftigen Ergebnissen prospektiver Studien. Vereinzelt wurde das Krankengut für retrospektive Studien bereits nach den MGFA-Kriterien für den Schweregrad der MG nachklassifiziert [120,269].

Die Analyse des subjektiven Schmerzempfindens und der in PCA-Technik applizierten Schmerzmittel basierte auf den vollständigen Daten von 43 Patienten nach tThx und 17 Patienten nach sThx. Es zeigte sich in beiden Parametern ein signifikanter Unterschied, wobei ab 4. postoperativem Tag nach tThx keine Analgetika mehr erforderlich waren. Analoge Ergebnisse wurden durch einen retrospektiven Vergleich der tThx mit historischen Daten der sThx erhalten [334]. Die Bewertung des postoperativen Schmerzes nach abdominalchirurgischen Eingriffen mit einer visuellen Analogskala ist etabliert [35,294]. Der Unterschied der VAS-Werte unterstreicht den differenten Schmerzmittelbedarf nach beiden Operationsverfahren sogar noch, obwohl eine Diskrepanz zum randomisierten Vergleich besteht. Dabei war nämlich kein Unterschied der VAS-Werte festgestellt worden. Jedoch waren die Medianwerte des VAS ab 1. postoperativem Tag in beiden Gruppen kleiner als 5 und somit im Bereich einer suffizienten Schmerztherapie. Beachtenswert ist das Beispiel der laparoskopischen Cholecystektomie, wo Verringerungen im VAS-Score von weniger als 8-10 mm auf einer 100 mm VAS von den Patienten nicht registriert wurden [268]. Eine andere Untersuchung stellte für die Cholecystektomie fest, daß in klinischen Studien ein VAS-Score, gemessen entweder beim Husten

oder beim Aufsetzen des Patienten, adäquat zur Bewertung des postoperativen Schmerzes ist [280]. Allerdings konnte die VAS in unserer Untersuchung nicht den teilweise qualitativ unterschiedlichen Schmerzcharakter nach beiden Operationsverfahren zur Thx abbilden.

Die Ergebnisse der Atemfunktionsuntersuchungen belegen den geringeren Invasionsgrad der tThx eindeutig. Dieser Parameter ist klinisch sehr wichtig, weil nach der Thx wegen MG die postoperative Morbidität durch die komplexe postoperative Störung der Atemfunktion wesentlich beeinflusst wird [102,120,204,243,342]. Die jeweils linke Darstellung vergleicht für jeden Einzelparameter der statischen und dynamischen Atemfunktion die Ergebnisse beider Operationstechniken untereinander während der ersten Woche nach der Thx. Einheitlicher Bezugspunkt für die Medianwerte ist deshalb der als 100% gesetzte präoperative Wert (Abb. 4-25, jeweils links). Zu jedem Zeitpunkt und für alle Parameter ergaben sich signifikante Unterschiede, die den Vorteil der tThx belegen. In der Darstellung rechts daneben findet sich für jeden Einzelparameter im gleichen Zeitraum der jeweilige Vergleich der Werte innerhalb der Gruppe gegenüber dem auf die Altersnorm bezogenen Ausgangswert vor der Thx. Hierbei konnte die schnellere Erholung der Patienten nach tThx nachgewiesen werden. Im Gegensatz zur sThx waren nach tThx VC, FEV1 und PEF nur bis zum 4. postoperativen Tag sowie die VC nur bis zum 5. postoperativen Tag signifikant vermindert (Abb. 4-25, jeweils rechts). Zu einem analogen Ergebnis kamen Kaseda et al. beim Vergleich von thorakoskopischer und konventioneller Lobektomie anhand der Parameter VC und FEV1 [121]. Allerdings wird an der Heterogenität der pulmonalen Resektionen in dieser Studie deutlich, daß die Thx methodisch besonders geeignet ist, das Operationstrauma von konventioneller und thorakoskopischer Technik in der Thoraxchirurgie und seine funktionellen Folgen zu vergleichen. Denn es wird dabei eine standardisierte Resektion ohne substantiellen Verlust von Lungenparenchym vorgenommen. Weitere Aspekte zur Bedeutung der Atemfunktion in der Thoraxchirurgie im Zusammenhang mit MG werden in Kap. 5.4 erörtert.

Wie schon an anderer Stelle ausgeführt wurde, ist die Bestimmung der Größe der Präparate nach Thx ein in der Literatur nicht selten benutzter Parameter, stellt jedoch ein relativ grobes Maß der Radikalität dar [170]. Normalangaben zum Gewicht des Thymus betragen 10-35 g zur Geburt und steigen auf 20-50 g zur Pubertät an, um dann langsam auf 5-15 g beim Erwachsenen zu sinken [12,33,87,223].

Größe und Gewicht der Präparate zeigten keine Unterschiede beim Vergleich beider Techniken zur kompletten Thx und waren unabhängig von dem Vorhandensein der MG mit oder ohne Thymom (Tab. 4-12, 4-13). Mit Vorsicht und kritischer Distanz kann daraus geschlossen werden, daß durch die tThx nicht weniger Gewebe reseziert wurde als durch die sThx. Die konsekutive klinische Studie bestätigte damit die Ergebnisse der experimentellen anatomischen Studie (Tab. 4-7, 4-8, 4-10). Wenn Jaretzki in seiner programmatischen Analyse der verschiedenen Thx-Verfahren 1997 der tThx zubilligte, „the resectional potential is still in the investigative phase“, konnte zunächst durch beide Studien ein grundsätzlicher Beitrag dazu geleistet werden [105]. In der gleichen Analyse wird der tThx als dem einzigen Verfahren, mit dem Jaretzki keine Erfahrungen besaß, ein geschätztes Ausmaß der

Thymusresektion von 80-85% zugeordnet. Die erweiterte sThx erreicht nach dieser Analyse 85-95% [105]. Unsere Untersuchungen sprechen gegen diesen Unterschied. Dagegen wird das nach Jaretzki deutlich geringere Resektionsausmaß der erweiterten transzervikalen Thx von 75-80% durch eine andere Untersuchung bestätigt, in der durch eine klassische sThx mehr als doppelt soviel Gewebe reseziert wurde als durch eine transzervikale Thx [180]. Das Problem des zervikalen Zuganges ist von Henze et al. akzentuiert beschrieben worden. In einer Serie von 95 Thx in dieser Technik waren 20 Reoperationen aus klinischer Indikation wegen des Verdachtes auf verbliebenes Thymusgewebe erforderlich. Dabei fanden sich in allen 20 Präparaten bei der transsternalen Reoperation Thymusanteile von 10-60 g (Mittelwert 23 g). In 18 der 20 Fälle befanden sich die unteren Thymuslappen, zum Teil mit intakter venöser Drainage und in einem Fall mit einem Thymom, noch in situ [91]. Bis zur Publikation waren weitere 6 Reoperationen erfolgt. Bei 19 Patienten der ersten Serie besserte sich die MG nach der Reoperation signifikant.

Natürlich sind Größe und Gewicht der Präparate nach Thx grundsätzlich auch Ausdruck der Resektabilität potentiell ektoper Thymusanteile und vor allem deshalb ein qualitatives Kriterium der jeweiligen Technik. Wiederholt wurde auf die große Bedeutung akzessorischer Thymuslappen und ektoper bzw. aberranter Thymusanteile hingewiesen (vgl. 5.2.1, [9,109,144,175,187,255]).

Seit den ersten Hypothesen des Zusammenhanges von Thymusveränderungen mit der MG um 1900 [313] sind mit sehr effizienten Methoden histologische Veränderungen derart häufig nachgewiesen worden, daß ihre Bedeutung für die Pathogenese der MG unbestritten ist [173,174]. Mit 52% bei der sThx und 68% bei der tThx war der dominierende histologische Befund in beiden Gruppen die lymphofollikuläre Hyperplasie bzw. Thymitis. Diese Häufigkeit entspricht genau den Angaben, wonach dieser Befund in 60-90% aller Patienten mit MG auftritt [33,133,202,290]. Diese charakteristische nicht-neoplastische Thymusveränderung bei MG ist durch ihr histologisches Erscheinungsbild mit den im Thymusmark auftretenden Lymphfollikeln, die Keimzentren enthalten, definiert. Die Größe des Thymus verläßt den Normalbereich in der Regel nicht und es besteht somit ein klarer Unterschied zum Befund der echten Thymushyperplasie [33,253]. Insbesondere bei der lymphofollikulären Thymitis wird heute die erstmals von Wekerle [315] postulierte primär intrathymische Pathogenese der MG einhellig angenommen [173]. Der Thymus ist dabei in der Frühphase der MG das Organ mit der höchsten Produktion von Autoantikörpern gegen den AchR [320]. Die hohe Rate klinischer Remissionen der MG nach frühzeitiger Thx bei lymphofollikulärer Hyperplasie unterstützt die These einer intrathymischen MG-Pathogenese [209]. Auch Alpert et al. fanden bessere Resultate nach Thx bei follikulärer Hyperplasie [6]. Andere Autoren konnten das nicht bestätigen [199,252]. Wir konnten bisher weder nach sThx noch nach tThx eine prognostische Rolle der Histologie des Thymus nachweisen. Insbesondere ergab sich keine bessere Prognose für die MG bei follikulärer Hyperplasie. Drei Patienten mit MG wiesen den Befund eines Thymolipoms auf. Dieser Befund ist sehr selten. Einer Medline-Analyse der englischsprachigen Literatur von 1967 bis August 2000, die lediglich 15 Fälle von Thymolipomen in Assoziation mit MG ergab, wurden 3

weitere Kasuistiken hinzugefügt [344]. Zwei der kurativ durch tThx behandelten Thymome mit MG waren B3-Thymome. Die besondere Entität des sogenannten hochdifferenzierten Thymuskarzinoms (WDTC) wurde von Kirchner et al. beschrieben [132] und ist in der neuen Klassifikation der Tumoren des Thymus nach der WHO als B3-Thymom integriert. Dieser Befund hat mit etwa 80% die höchste Assoziation aller Thymustumoren zur MG und unterscheidet sich damit und in anderen Kriterien von den nicht organotypischen Karzinomen des Thymus, bei denen fast nie eine MG vorkommt [173].

Für die Analyse der Ergebnisse standen aus der konsekutiven Serie der tThx 57 Patienten zur Verfügung. Eine Konversion und 2 Todesfälle, die nicht MG-bedingt außerhalb eines 30-Tage Zeitraumes nach der tThx eintraten, führten zu dieser Verringerung der Patientenzahl. Eine Patientin erhielt eine tThx wegen Thymom ohne MG, deshalb konnte bei 56 Patienten die Besserung der MG nach tThx untersucht werden. Aus der Serie konventioneller Thx konnten 33 Patienten nach sThx nachuntersucht werden.

Untersuchungen zur spezifischen Lebensqualität gewinnen auch bei der MG an Bedeutung [299,312]. Die generelle Beeinträchtigung der Lebensqualität ließ sich durch Korrelation validierter patienten-orientierter Skalierungen mit konventionellen Messungen der Symptomstärke der MG feststellen [224]. Auch für die langfristige Lebensqualität bei MG nach Thx liegen vereinzelte Untersuchungen vor [28]. Der Aspekt der Kosmetik nach einem operativen Eingriff ist ein entscheidendes Element der Lebensqualität. Dies gilt um so mehr, wenn es sich um einen funktionell korrigierenden Eingriff bei nicht maligner Erkrankung handelt. Für das Krankheitsbild der MG wurde dieses Kriterium häufig unterschätzt, was unter anderem daran zu erkennen ist, daß die persönliche Akzeptanz der Thx durch den Patienten ebenso wie die Indikationsstellung durch den Neurologen entscheidend davon beeinflusst wird. Natürlich darf der Wunsch nach dem besten kosmetischen Resultat nicht das erforderliche Ausmaß einer Operation einschränken. Die tThx wurde jedoch primär mit dem Ziel entwickelt, eine komplette Thx analog der sThx durchzuführen, so daß die ohne Zweifel sehr hohe Zufriedenheit der Patienten mit der kosmetischen und körperlichen Unversehrtheit nach der tThx deren minimale Invasion überzeugend abbildet [260]. Aus den subjektiven, einfach skalierten Angaben der Patienten in unserer Untersuchung geht hervor, daß im Vergleich zur sThx die tThx eine geringere chronische Beeinträchtigung hervorruft und damit diese These bestätigt. Unter den langfristigen Konsequenzen einer medianen Sternotomie ist vor allem der chronische Post-Sternotomie-Schmerz zu berücksichtigen. In fast 15% war er nach einer sThx wegen MG moderat oder schwer [114]. Durch verschiedene Einflüsse wie direkte Invasivität, MG als Grundkrankheit, postoperative pulmonale Funktionseinschränkung und immunsuppressive Therapie blieb das Potential der Morbidität nach sThx bedeutsam [114,120,164]. Die Kombination von kosmetischen Aspekten und Morbidität sind Anlaß der wachsenden Aufmerksamkeit für die tThx [30].

Allgemein gilt, je länger das Follow-up nach Thx, desto besser sind die Ergebnisse. Deshalb kann die definitive Besserung der MG durch eine Thx erst nach einem längeren Intervall von bis zu mehreren Jahren beurteilt werden [41,57,105,179,198,231]. Dieser klassischen Erkenntnis, wonach die

Besserung der MG nach der Thx schrittweise bis zu einer stabilen Vollremission über mehr als 5 Jahre verlaufen kann, folgt die Notwendigkeit eines Zeitbezuges jeglicher Analyse des funktionellen Outcomes. Die adäquate Untersuchung des Parameters der Vollremission mußte deshalb als Kaplan-Meier Analyse durchgeführt werden. Dabei konnte die tThx analoge Ergebnisse erreichen wie die sThx.

Die bei Jaretzki angegebene Skalierung der MG-Symptomatik in Form des von Tindall et al. entwickelten und von Barohn et al. modifizierten „quantitative myasthenia gravis scoring system“ (QMG) ist neben dem Besinger-Score die strengste Bewertung der Schwere der Symptomatik der MG [13,170,210,298]. Beide Klassifikationen können reproduzierbar zum Monitoring des Erfolges in klinischen Therapiestudien eingesetzt werden. Alle modifizierten Versionen der Osserman-Klassifikation werden zwar vielfach benutzt [28,42], haben jedoch deutliche Grenzen hinsichtlich ihrer Verwertbarkeit für klinische Studien. Diese Nachteile bestehen in einer meist nur vagen, beschreibenden Terminologie, einer begrenzten Anzahl von Graduierungen und in einigen Fällen einer fehlenden Kategorie für die Remission der MG [321]. Der in dieser Studie verwendete ADL-Score zeichnet sich durch eine einfache Handhabung aus und kann den klinischen Verlauf der MG quantifizieren. Der Wert der ADL-Untersuchung bei der MG wurde durch Wolfe et al. analysiert [321]. In einer klinischen Studie an 156 konsekutiven Patienten mit MG wurde bei insgesamt 254 Untersuchungen die Bewertung der MG anhand des derzeit strengsten und umfassendsten Scores, des QMG, mit derjenigen anhand des ADL-Scores verglichen. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson von 0,583 ($p < 0,001$) zeigte eine strenge Korrelation beider Scoring-Systeme. Damit wurde die sehr hohe Qualität des ADL für die Analyse der Behandlungsergebnisse bei MG nachgewiesen.

Aus der Abb. 4-31 geht eine Differenz der medianen ADL-Werte zwischen den Patienten vor tThx und sThx hervor. Bei der Follow-up Untersuchung nach der Thx war ein gleichartiger Unterschied mit etwas besserem ADL-Medianwert nach tThx feststellbar. Die medianen Werte der individuellen Verbesserungen der MG waren ohne signifikanten Unterschied ein Beleg für die analoge Besserung der MG nach tThx. Dies gilt umso mehr, als das mediane Follow-up nach tThx mit 32 Monaten noch nicht 3 Jahre erreicht hatte und um 13 Monate geringer war als nach sThx. Denn bei medianer Nachbeobachtung zwischen 3 und 4 Jahren kann sich die Besserungsrate bis zur Angleichung der Nachbeobachtung in der Gruppe mit geringerem Follow-up noch erhöhen [109,231].

Unsere Analyse folgt den Empfehlungen des Medical Scientific Advisory Board (MSAB) der MGFA [106]. Gegenwärtig sind erst 2 Publikationen mit ähnlicher Methodik erschienen [120,269]. Bereits 1997 hatte Jaretzki eine umfassende Kritik der Schwächen in der Ergebnisanalyse nach Thx wegen MG vorgenommen [105]. Im Mai 1997 wurde durch das MSAB der MGFA eine Task Force gebildet, die ursprünglich Klassifikationen und Bewertungssysteme ausschließlich für standardisierte Studien der Thx entwickeln sollte [107]. Die zahlreichen Schwierigkeiten bei der Entwicklung dieser Richtlinien führten zu einer Erweiterung auf Empfehlungen für Standards der klinischen Forschung, die alle therapeutischen Interventionen bei der MG betreffen [106]. Die Klassifikation der MG (vgl.

Tab.4-15) nach der MGFA ist im Unterschied zu den bisher gebräuchlichen Skalierungen des Schweregrades der MG besser in der Lage, verschiedene Prognosen oder das Ansprechen auf eine Therapieform zu differenzieren. Sie ist ausdrücklich nicht zur Bewertung der Therapieergebnisse zu benutzen. Der Gebrauch von modifizierten Osserman-Klassen für Follow-up Untersuchungen mit Quantifizierung der Besserung der MG wurde mehrfach verwendet [28,192,207], ist jedoch aus zahlreichen Gründen insuffizient [106].

Bereits Keynes fand es in Vorbereitung seiner Hunterian Lecture 1945 über 51 Thx bei MG „difficult to classify the results, the manifestations of Myasthenia being so exceedingly various“. Um es so einfach wie möglich zu machen, wurden damals die 4 Kategorien A (Ganz gut. Normales Leben ohne Neostigmin), B (Wesentlich verbessert, braucht aber etwas Neostigmin), C (Etwas verbessert, weniger Neostigmin als vorher) und D (Keine Verbesserung) eingeführt [126,127]. Alle Resultate der klinischen MG-Forschung und der Entwicklung der therapeutischen Strategie führten auf der Basis dieser Kategorien von Keynes zu einer Vielzahl verschiedener Bewertungssysteme für die Besserung der MG. Zwölf unterschiedliche Terminologien der postoperativen Klassifikation der Ergebnisse nach Thx fand Jaretzki im Gebrauch [105]. Ein Remissionsstatus wurde nicht benutzt, nicht definiert, enthielt minimale Symptome oder Schwäche, enthielt eine weitere Medikation oder eine noch vorhandene MG-Symptomatik wurde nicht explizit ausgeschlossen [105]. Die Gruppe um Bulkley und Drachman an der Johns Hopkins University sind einen anderen Weg gegangen, um das volle Spektrum der postoperativen Schwere der MG zu beschreiben. Außerdem wurde die Quantifizierung des Einflusses möglicher prognostischer Variablen und die Erfassung der statistischen Bedeutung scheinbarer Verbesserungen der MG im zeitlichen Verlauf angestrebt [27]. Im Gegensatz zur einseitigen Orientierung auf den bivariaten Endpunkt des Vorhandenseins oder Nichtvorhandenseins einer „Remission“ konnte eine graduierte, multivariate, ordinale Skalierung die ganze Breite der MG-Manifestationen nach Thx erfassen [27]. Die von der MGFA vorgeschlagene Darstellung des Therapiestatus vor der Thx in Verbindung mit der standardisierten Erfassung des Postinterventionsstatus sind erforderlich und sinnvoll zugleich. Vor allem die enge Kooperation zwischen Neurologen und Chirurgen bei der Erarbeitung der Thx-relevanten Anteile der MGFA-Klassifikation läßt auf die internationale Akzeptanz dieser Richtlinien hoffen. So können zukünftig vergleichbare Analysen der Ergebnisse in der Behandlung der MG, insbesondere durch Thx, erwartet werden.

Es ließen sich bei unserer Untersuchung keine Unterschiede zwischen sThx und tThx in dem nach einem oder nach zwei Jahren erfaßten Postinterventionsstatus feststellen. Die Gruppe um Bulkley gibt für 202 sThx eine mittlere Operationszeit von 163+/-4 Minuten an, was mit der Dauer der tThx vergleichbar ist. Die Morbidität ist bei der sehr subtilen Erfassung durch Bulkley et al. allerdings mit 33% nicht unbeträchtlich [27]. Übereinstimmende Daten kommen nach sehr genauer Erfassung bei 324 sThx von Kas et al. [120]. Durch Verwendung der Ultraschalldissektion kann eine Läsion des N.

phrenicus bei der tThx sicher vermieden werden. Die letzten 40 tThx dieser Untersuchung verliefen ohne intraoperative Komplikationen.

Tab. 5-5: Potentielle Prognosefaktoren für die Besserung einer MG nach Thx. +: statistisch signifikanter Einfluß, -: kein Einfluß, T: Tendenz, AD: Anamnesedauer der MG, AK: Antikörper.

Autor	Alter	Geschlecht	Histologie	MG-Stadium	AD	Follow-up	OP	AK
Papatestas [231]			+	+	+		+	
Jaretzki [109]	-	-	-	+	-	+	+	
Mulder [196]			T					T
Buckingham [25]	-	-	+	-			+	
Maggi [169]	+		-	+	+	+		
Frist [72]	+	+		+	-	+		
Olanow [216]	+		-					
Masaoka [179]		+	+		+			
Ashour [9]	+	+	-		-			-
Nussbaum [211]				T	T			
Bulkley [27]	-	+	-	+	-	+		
Hatton [89]	-	+	+	+	-	-		
Kay [123]	-		+	+				
Späth [292]	-	-	+	-	-			-
de Filippi [49]	-		-	-	+	+		
Whyte [318]	-	-	-		-			
Liu [161]	-	-	+	-	-			
Remes-Troche [247]	+	-	+		+		-	

Für die Thx bei Vorliegen eines Thymustumors, in den meisten Fällen eines Thymoms, wurde lange Zeit das Dogma einer unumgänglichen sThx vertreten [105,176]. Begründet wurde diese Ansicht durch Blalock, der ausdrücklich den Weg der Sternotomie bereits in seiner Kasuistik 1939 forderte: „surgical exploration of the thymic region ... should be performed through an approach which gives adequate exposure, such as division of the upper part of the sternum. One should not rely upon the imperfect view which is obtained through an incision in the lower part of the neck” [22]. Die Exposition bei der tThx erfüllt diese Bedingung von Blalock (vgl. 4.2, 5.2). Die hier vorgestellte Pilotstudie zur tThx bei Thymom läßt erkennen, daß ohne Nachteil die thorakoskopische Technik angewendet werden kann. Über die diagnostische, explorative Rolle der Thorakoskopie bei

Thymomen gibt es keine Diskussionen. Hervorragend können in Zweifelsfällen die Resektabilität, das Masaoka-Stadium [177] und auch eine histologische Differentialdiagnose von Thymustumoren geklärt werden. Außerdem erwies sich die tThx als unverzichtbar bei dem Fall Nr. 5 unserer Pilotstudie (Tab. 4-21, Abb. 4-33, 4-34). Eine tThx von rechts bestätigte das ausschließlich rechts pleural und pulmonal vorliegende Masaoka-Stadium IVa eines B2-Thymoms. Die Thx mit partieller Lungenresektion und vollständiger Resektion von mehr als 30 Satelliten des Thymoms wurde nur durch Kombination einer medianen Sternotomie mit der rechtsseitigen Thorakoskopie erreicht. Der Patient war nach einer adjuvanten, kombinierten Chemotherapie bis zum Ende des Follow-up dieser Studie ohne Rezidiv oder Zeichen weiterer Metastasierung. Seine MG war zeitweise in Vollremission, aktuell in pharmakologischer Remission. Die eigentlich neue Fragestellung betrifft aber den kurativen Einsatz der tThx bei Thymomen im Stadium I-II nach Masaoka [177]. Eine kurative tThx konnte ohne Rezidiv oder Metastasierung im bisherigen medianen Follow-up von 30 Monaten (8-89) bei 5 derartigen Fällen vorgenommen werden. Der Befund eines im rechten oberen Thymushorns gelegenen kleinen zusätzlichen Thymoms bei Patientin Nr. 6 veranlaßte eine adjuvante Radiotherapie in diesem besonderen Fall. Am Beispiel der Patientin Nr. 4 läßt sich gut erkennen, daß in selektiven Grenzfällen nach myasthener Krise mit Beatmung und Plasmapherese die Operabilität durch eine hinzukommende Multimorbidität deutlich eingeschränkt sein kann. Durch den Thymustumor war jedoch eine absolute Indikation zur Thx gegeben. Die tThx eröffnete die Möglichkeit, risikoarm die adäquate operative Therapie vorzunehmen. Hier wird das breite Spektrum der tThx abgebildet, das subjektive Verzögern oder Verhindern der Thx durch junge Patienten ebenso zu vermeiden wie in klinischen Grenzfällen eine sichere Entscheidung für die Thx treffen zu können. Nach Abschluß der Rekrutierung für diese Analyse sind bereits 3 weitere kurative tThx bei B1- und B2- Thymomen erfolgreich vorgenommen worden. Historisch betrachtet, war die Arbeit von Kark und Kirschner 1971 schon einmal der technischen Durchführbarkeit eines minimal-invasiven Eingriffes bei Thymombefund gewidmet [118,119]. Hierbei wurde teilweise das Manubrium sterni entfernt, aber in selektiven Fällen eine transzervikale Thx bei Thymom für möglich erklärt [118]. Später zeigte Papatestas, daß die Prognose okkulten Thymome nach transzervikaler Thx bei MG durchaus dieses Vorgehen rechtfertigte [228]. Die Modifikation dieses Verfahrens durch die Einführung des Cooper-Retraktors [41] und später der Videotechnik hat bei großer Erfahrung aktuell zu einer Erweiterung der Indikation der transzervikalen Thx für Thymome geführt. Deeb et al. aus der Gruppe um Kaiser berichteten unter 121 transzervikalen Thx zwischen 1992 und 1999 über 14 Patienten mit Thymomen, von denen 5 eine Erweiterung des Verfahrens benötigten [48]. Bei einem mittlerem Follow-up von 48 Monaten (3-96) traten keine Rezidive auf. Thymome einer Größe unter 5 cm ohne Invasionszeichen im CT erhalten eine transzervikale Thx [48]. Am Anfang der Entwicklung der tThx standen überraschenderweise ebenfalls Thymome (Tab. 5-4) [2,149,256]. Unsere bisherige prospektive Pilotstudie bestätigt die Notwendigkeit sorgfältiger Selektion und operativer Technik, wie sie in der bisher größten Serie von 22 tThx bei Thymomen von Roviario et al. gesehen wird [257]. Nach seiner Auffassung ist die

thorakoskopische Technik gefährlicher für eine Verletzung der Kapsel der Thymome als die sThx. Deshalb ist neben einer Größe von weniger als 3 cm und intakter Kapsel des Thymoms die allseitige Umgebung des Thymoms von gesundem Gewebe wichtiges Kriterium der Selektion für eine tThx [257]. Nach wie vor wird die traditionelle Forderung einer sThx bei Vorliegen eines Thymoms von der Mehrzahl der Zentren vertreten [34,47,105,179]. Für die meisten Thymome ist diese Forderung auch berechtigt, jedoch bestehen durch die aktuellen Daten Zweifel an der bedingungslosen Ablehnung schonenderer operativer Techniken in ausgewählten Fällen. Da die Diskussion um minimal-invasive Operationstechniken bei Thymomen nicht abgeschlossen ist, sind nur durch die sorgfältige Erhebung prospektiver Daten weitere Argumente zu gewinnen. Unsere bisherigen Ergebnisse stimmen uns optimistisch für den Einsatz der tThx bei Thymomen.

Für thorakoskopische Operationsverfahren wurden, ebenso wie für laparoskopische Techniken, klinisch relevante Vorteile gegenüber der jeweils konventionellen Technik postuliert [84,286,338]. Bisher haben jedoch nur sehr wenige Studien ein reduziertes chirurgisches Trauma und eine verbesserte Lebensqualität für thorakoskopische gegenüber konventionellen Techniken der Thoraxchirurgie anhand von Daten nachgewiesen [28,70,75]. Stattdessen begnügen sich die Mehrzahl von Publikationen auch für die tThx mit dem Postulat eines geringeren Traumas sowie besserer Kosmetik und Lebensqualität [323]. Die Zahl der randomisierten Untersuchungen zum Vergleich gleicher Indikationen und identischer intrathorakaler Resektionen durch standardisierte thorakoskopische Technik versus Thorakotomie ist noch geringer. Das Dilemma des Vergleichs von Thorakotomie und Thorakoskopie und seine Bedeutung für die Qualitätssicherung in der Thoraxchirurgie wurden von Förster et al. analysiert [69]. Bei der Behandlung des Pneumothorax konnten Gebhardt et al. methodisch exakt das geringere chirurgische Trauma nach thorakoskopischer Technik nachweisen [75]. Für die tThx selbst wurde eine deutlich verbesserte pulmonale Funktion nach dem Eingriff gezeigt [259]. Eine der möglichen Ursachen dafür könnte in dem geringeren Trauma durch die Operation liegen, wodurch eine Modifikation der postoperativen Inflammation und der immunologischen und metabolischen Stressantwort zustande kommen könnte [78,84,155,279,338]. Bei verstärkter Aktivierung, meßbar anhand erhöhter Konzentrationen von Mediatoren des proinflammatorischen Systems, wurden gehäuft Komplikationen im postoperativen Verlauf beobachtet [325]. Die in dieser Studie im perioperativen Verlauf bestimmten Laborparameter können keinen Anspruch auf eine umfassende Charakterisierung des operativen Traumas erheben. Sie gestatten aber möglicherweise dennoch in bestimmtem Umfang eine Beurteilung der Invasivität des verwendeten Operationsverfahrens hinsichtlich der inflammatorischen, immunologischen und metabolischen Stressantwort.

Zunächst sollten die absoluten Zellzahlen des weißen Blutbildes und die relativen Anteile der einzelnen Leukozytenpopulationen im Differentialblutbild Aufschluß über den perioperativen Verlauf und globale Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen geben. Die Reaktion auf das Operationstrauma ist an den, allerdings nur leicht, erhöhten Leukozytenzahlen am 1. postoperativen

Tag erkennbar. Wesentlich dafür ist die Zunahme der Granulozytenzahl. Allerdings unterscheiden sich beide Behandlungsgruppen in diesem Parameter nicht voneinander. Dieser Reaktion entspricht eine Verringerung der Lymphozytenzahl als Ausdruck einer vorübergehenden Immundepression. Im Vergleich von sThx und tThx bezüglich des Differentialblutbildes ist allenfalls eine Tendenz zu einer rascheren Erholung in der tThx-Gruppe ablesbar. Deutlich wird diese Immunsuppression auch anhand der Daten der HLA-DR-Expression und der Expression ko-akzessorischer Moleküle (CD86). Die postoperativ verringerten Monozytenpopulationen zeigten aber keine Unterschiede zwischen beiden Operationsverfahren.

Sowohl das Operationstrauma per se in beiden Gruppen als auch eine deutlich geringere Invasion durch die tThx im Vergleich mit der sThx wurden in den unspezifischen Parametern CrP, PCT, IL-6 und TNF- α deutlich.

Das CrP ist das am ausführlichsten untersuchte Protein der sogenannten akute-Phase-Reaktion nach einem chirurgischen Trauma und ein verlässlicher Marker dafür. Der Anstieg erfolgt etwa 4-12 Stunden nach einer Operation und erreicht sein Maximum zwischen 1. und 3. postoperativem Tag, um danach noch bis zu 2 Wochen erhöht zu bleiben [213]. In den ersten 2 Tagen war nach verschiedenen laparoskopischen Eingriffen das CrP signifikant vermindert im Vergleich zu den analogen Eingriffen in konventioneller Technik [78,86,244,286]. Beim prospektiven matched-pair Vergleich von Thorakoskopie und anterolateraler Thorakotomie fand sich ein Unterschied der CrP-Werte nur am 1. postoperativen Tag [70].

PCT wurde als Parameter der Gewebeschädigung durch Trauma nachgewiesen [189]. Die Menge des in die Zirkulation freigesetzten PCT korrelierte in dieser Studie mit der Schwere des Traumas. Für Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen konnte gezeigt werden, daß PCT als Marker des postoperativen inflammatorischen Syndroms geeignet ist [181].

IL-6 stellt einen klassischen Parameter des proinflammatorischen Systems dar, für den eine klare Assoziation mit dem Trauma eines chirurgischen Eingriffes bekannt ist [10,18,139]. Neuerdings wurden daneben auch antiinflammatorische Wirkungen von IL-6 beschrieben [213,297,324]. In einem Vergleich der VATS mit der konventionellen Thoraxchirurgie zur Lobektomie konnten Yim et al. [338] verringerte Konzentrationen der zirkulierenden Zytokine IL-6 und IL-8 nach VATS nachweisen. Im matched-pair Vergleich von VATS und anterolateraler Thorakotomie fanden Förster et al. lediglich zum Zeitpunkt des Hautverschlusses signifikant geringere IL-6 Werte nach VATS [70]. Signifikante Unterschiede zwischen tThx und sThx mit erhöhter Plasmakonzentration jeweils nach sThx fanden sich in unserer Studie für CrP am 3. und 7. postoperativen Tag, für PCT am 1. und 7. postoperativen Tag und für TNF- α am 7. postoperativen Tag.

TNF- α ist ein bedeutendes Zytokin zur Aktivierung der systemischen Immunantwort. Es gehört zu den frühesten und potentesten Mediatoren nach akutem Trauma [159]. Gemeinsam mit IL-1 spielt es eine zentrale Rolle in der Auslösung der Kaskade inflammatorischer Mediatoren und der folgenden Aktivierung von Leukozyten, Lymphozyten und Makrophagen, welche die Immunantwort bestimmen.

Im perioperativen Verlauf nach sThx und tThx waren jedoch nur die Werte am 7. postoperativen Tag unterschiedlich mit höherer Plasmakonzentration nach sThx.

sIL-2R stellt einen Marker für entzündliche Aktivierung dar. Seine Serum-Konzentration ist beispielsweise bei Patienten nach Verbrennung als Ausdruck einer starken inflammatorischen Reaktion bedeutend erhöht [111]. Binnen Stunden nach einem Trauma wird sIL-2R nachweisbar, noch vor dem Nachweis einer Erhöhung des IL-2 [37]. Obwohl in den sIL-2R-Plasmakonzentrationen nach Thx eine Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert feststellbar war, traten keine Unterschiede zwischen beiden Verfahren auf.

Für die Serum-Konzentration von DHEA-S, einem adrenalen Steroid, dem überdies auch eine Rolle in der Regulation des Immunsystems zugeschrieben wird [267], wurde eine Verringerung durch das Trauma eines chirurgischen Eingriffes gezeigt [221]. Demgegenüber konnten nach Thx in der hier vorliegenden Untersuchung keine Veränderungen von DHEA-S, damit auch keine Unterschiede zwischen den Gruppen sThx und tThx, nachgewiesen werden. Bei einem prospektiv-randomisierten Vergleich der adrenokortikalen und adrenomedullären Antwort, der Schilddrüsenfunktion und der Glukoseregulation zwischen laparoskopischer und konventioneller Cholecystektomie fanden Ortega et al. nur unbedeutende Unterschiede [220].

Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß durch die in dieser Studie gewählte Kombination von Laborparametern eine geringere Invasivität und damit Beeinträchtigung der Patienten durch die tThx im Vergleich zur sThx nur begrenzt und anhand weniger Daten, hier aber deutlich, nachgewiesen werden konnte. Die Interpretation wird durch die fehlende Randomisierung erschwert. Die in dieser Studie zum Teil nur marginalen oder nicht vorhandenen Unterschiede der Parameter zwischen tThx und sThx könnte unter anderem folgende Ursachen haben: Erstens war die Operationszeit der tThx, vor allem auch zu Beginn der klinischen Durchführung dieser Operation, länger als die der sThx. Allerdings sprechen die Ergebnisse mehrerer Autoren gegen eine solche Annahme, da auch bei deutlich längerer Operationszeit des endoskopischen Verfahrens durchaus geringere Plasmakonzentrationen der entsprechenden Parameter nach diesen Eingriffen gemessen wurden [93,279]. Zweitens könnte die Anzahl der untersuchten Patienten nicht ausreichen, um eventuell vorhandene Unterschiede nachzuweisen. Drittens ist es auch möglich, daß eine geringere Invasion durch tThx – die etwa anhand der im Vergleich zur sThx weniger beeinträchtigten Atemfunktion postuliert werden kann – durch die gewählten Parameter nicht in vollem Umfang nachweisbar ist. Immerhin konnten bei den in dieser Studie untersuchten Patienten auch zum Teil klinische Korrelate in Gestalt einer leicht erhöhten postoperativen Morbidität (z.B. Pneumonie, Wundinfektionen) nach sThx nachgewiesen werden.

Seit kurzer Zeit wird die Rolle der zirkulierenden Proteasomen als Marker von Zellschädigung und immunologischer Aktivität bei Autoimmunerkrankungen untersucht [60,195]. Die ubiquitär vorhandenen Proteasomen haben grundlegende Bedeutung für die Zellhomöostase durch ihre multikatalytische Aktivität. Sie kontrollieren den Zellzyklus, stellen ein Hauptsystem zur Generierung

der MHC-I-abhängigen Peptide dar und sind auch selbst bedeutendes Ziel der humoralen Autoimmunität [60,64]. Anhand des perioperativen Verlaufes der Konzentration der Proteasomen bei tThx haben wir erstmals die Möglichkeit untersucht, einen derart stabilen Parameter mit Korrelation zur Zellschädigung zur Beschreibung der Invasivität operativer Eingriffe einzusetzen [60]. Eine Bestimmung der perioperativen Proteasomen-Konzentration während sThx steht noch aus. Dann erst könnte die Frage nach einem Unterschied gegenüber der tThx beantwortet werden. Außerdem wurde erstmals festgestellt, daß die Konzentration zirkulierender Proteasomen im Unterschied zu den meisten anderen Autoimmunerkrankungen bei der MG nicht erhöht ist [60]. Dies unterstützt die zentrale Rolle des Thymus für die MG, die eben eine Autoimmunerkrankung ohne systemische Entzündungsreaktion darstellt.

5.4 Prospektiv-randomisierte Studie zum Vergleich der Atemfunktion nach thorakoskopischer Thymektomie und Thymektomie durch mediane Sternotomie

Einer der größten Vorteile der tThx im komplexen Regime der Behandlung einer MG könnte ihr minimal-invasiver Charakter sein. Die Technik der tThx erlaubte die Resektion identischer Mengen mediastinalen Fettgewebes im Vergleich zur sThx, und diese Daten befinden sich in Übereinstimmung mit den Angaben zur sogenannten erweiterten tThx [170]. Die zum Zeitpunkt der Auswertung vorliegende mittlere Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten für alle in dieser Studie eingeschlossenen Patienten war bei weitem nicht lang genug, um definitiv die Rolle der tThx für die Behandlung der MG einzuschätzen. Dennoch zeigten die präliminären Resultate äquivalente Raten der Verbesserung der MG nach tThx und nach sThx (Tab. 4-26). Außerdem sind diese Ergebnisse sehr ermutigend im Vergleich zu den bisher überhaupt veröffentlichten Resultaten [31,65,107,150,170,179,261,335]. Dies wiederum wurde als eine basale Voraussetzung betrachtet, um den Vergleich verschiedener operativer Zugänge zur Thx, etwa anhand einer Untersuchung der Beeinträchtigung der Atemfunktionen durch die Operation, vorzunehmen. Teil der jüngeren klinischen Untersuchungen der tThx war also ein Vergleich dieser Operation mit der konventionellen Technik der sThx hinsichtlich der peri- und postoperativen Störung der Atemfunktion.

In der Viszeralchirurgie wurde prospektiv eine bessere Schonung der Atemfunktion nach laparoskopischer kolorektaler Resektion im Vergleich zur konventionellen Technik gezeigt [278].

Die per se latent vorhandene Störung der Atemfunktion bei der MG kann einer Schwäche des Zwerchfells und der Muskulatur der Brustwand zugeschrieben werden. Außerdem ist eine Obstruktion der oberen Luftwege bei Patienten mit MG wahrscheinlich sehr viel häufiger als bisher angenommen wurde [242]. Der Effekt von Pyridostigmin und Plasmaaustausch auf die Lungenvolumina, die Stärke der Atemmuskulatur und das Atemkontrollsystem zeigt indirekt die Störungen der pulmonalen Funktion bei einer MG [79]. Diese Patienten sind deshalb besonders anfällig, pulmonale Störungen nach jeder Art von operativem Eingriff, insbesondere aber nach einer Thx, zu entwickeln.

Die schwere und anhaltende Alteration der Atemmechanik, die durch eine Thorakotomie verursacht wird, hat eine multifaktorielle Ätiologie. Dabei ist der Schmerz einer der relevantesten Faktoren [265]. Die adäquate Methode zur Bestimmung des Analgetikabedarfs in beiden untersuchten Patientengruppen war schwierig zu finden, da verschiedene Aspekte beachtet werden mußten. Der effektivste Modus der Analgetikagabe in der konventionellen Thoraxchirurgie scheint eine Kombination mit lokaler Applikation von Analgetika zu sein [19,122]. So ist der Gold-Standard für die Kontrolle des Post-Thorakotomie-Schmerzes eine kontinuierliche epidurale Analgesie oder, möglicherweise noch besser, eine kontinuierliche paravertebrale extrapleurale Analgetikainfusion [19,248]. Insbesondere erbrachte bei der sThx zur Behandlung der MG die intraspinale Morphingabe eine effektive postoperative Analgesie mit der Folge einer initial verbesserten Ventilation [134,208]. Kirsch et al. zeigten, daß eine postoperative lumbale epidurale Morphingabe die postoperative Analgesie erleichtert und die postoperative Ventilationsleistung verbessert [134]. Allgemein führte jedoch für eine Thorakoskopie eine regionale Analgesie nicht zu einer Reduzierung des Analgetikaverbrauchs [153]. Unter der Voraussetzung, daß die Patienten durch eine thorakoskopische Operation im allgemeinen und eine tThx im besonderen erwartungsgemäß nur gering beeinträchtigt werden, würde eine intraspinale Analgesie als Übertherapie erscheinen. Außerdem sind unter den möglichen Komplikationen einer epiduralen Analgesie die inkorrekte Platzierung des Katheters, pulmonale Komplikationen, Juckreiz, Übelkeit und Erbrechen, Atemdepression, psychische Veränderungen, posturale Hypotension, Parästhesien und Harnretention zu nennen [19]. Nilsson et al. fanden in 40% der Fälle Kopfschmerzen nach der Punktion sowie als Folge der intrathekalen Morphin-Applikation bei sThx [208].

Die PCA wurde bis zum 2. postoperativen Tag nach tThx fortgesetzt. Die intravenöse Gabe von Analgetika wurde am 3. postoperativen Tag unterbrochen, weil sie in dieser Gruppe nicht länger erforderlich war. Im Gegensatz dazu brauchten die Patienten der sThx-Gruppe die PCA mit zunehmend geringeren Dosen 4 Tage länger.

Der postoperative Abfall der statischen und dynamischen Parameter der Atemfunktion (VC,FVC,FEV1,PEF) nach sThx auf etwa 30% der präoperativen Werte in unserer Studie befindet sich in Übereinstimmung mit den Daten von Kirsch und Nilsson [134,208]. Auch die Rate der Erholung der Atemfunktion nach sThx bis zum 3. postoperativen Tag ist mit bereits veröffentlichten Daten kompatibel [208]. Es kann jedoch nicht definitiv ausgeschlossen werden, daß die stärker verminderte Lungenfunktion nach sThx zumindest teilweise den höheren Analgetikadosen in dieser Gruppe zugeschrieben werden muß, da die analgetikabezogene zentrale Atemdepression als eine zusätzliche Ursache für postoperative Störungen der Atemfunktionsparameter betrachtet werden muß [248]. Der Unterschied im Analgetikabedarf zwischen beiden Gruppen steht jedoch in keinem Verhältnis zu dem ausgeprägten Unterschied der postoperativen Depression der Atemfunktion zwischen sThx und tThx. Dieser Unterschied kann nur durch den operativen Zugang selbst erklärt werden. Andere Untersuchungen bestätigen zudem, daß die ziemlich langsame postoperative Erholung

der Parameter der Lungenfunktion nicht allein mit den postoperativen Schmerzen erklärt werden kann [153].

Die weniger ausgeprägte Verminderung und die schnellere Erholung der pulmonalen Funktion nach einer tThx im Vergleich zur sThx charakterisieren diesen neuen Zugang zur Thx als minimal-invasiv. Auch diese Resultate allein könnten die tThx zur bevorzugten Operationstechnik für die Behandlung der MG werden lassen, denn die bisherigen funktionellen Untersuchungen belegen eine analoge Besserung der MG im Vergleich zur konventionellen sThx [148,168,335] (vgl. 4.3, 4.6).

5.5 Matched-pair Analyse zum Vergleich von 3 verschiedenen Techniken zur Thymektomie

Seit mehreren Jahren besteht weltweit eine Debatte über die beste Operationstechnik zur Durchführung einer Thx bei Patienten mit MG [27,31,105,109,168,261]. Die mehrfach postulierte Korrelation zwischen der Vollständigkeit der Thx und dem erreichbaren Langzeitergebnis der funktionellen Besserung der MG bis zur Vollremission ist ein Kernpunkt dieser Kontroverse [27,41,105,228]. Ist dieser Zusammenhang als ausreichend gesichert anzusehen, folgt notwendig der Anspruch auf Vollständigkeit an jede Technik der Thx als Grundvoraussetzung weiterer Analysen.

Zahlreiche Vorteile der tThx sind bereits publiziert worden. Die Ergebnisse einer humananatomischen experimentellen Studie konnten die adäquate Radikalität des Operationsverfahrens bestätigen [259] (vgl. 4.1). Es besteht jedoch ein absoluter Mangel an prospektiv erhobenen Daten zum Vergleich verschiedener Techniken der Thx [25,27,81,105,314]. Außerdem ist die Analyse der funktionellen Ergebnisse der Thx oft methodisch fehlerhaft durch Verwendung inadäquater Verfahren [81,106,314]. Deshalb wurde eine retrospektive matched-pair-Analyse unternommen, um die Resultate von 3 verschiedenen Operationstechniken der Thx zu vergleichen und insbesondere die Rolle der tThx objektiver zu definieren [263].

In diese Studie gingen die Erfahrungen und Ergebnisse eines Zentrums ein. Die Anzahl von 182 Thx über einen Zeitraum von 17 Jahren kann als eine akzeptable Datenbasis betrachtet werden, verschiedene chirurgische Zugänge für die Thx bei MG zu vergleichen [263].

Die verschiedenen an der Charité in Berlin angewendeten operativen Techniken sind repräsentativ für das breite Spektrum der in anderen Zentren bevorzugten Methoden der Thx. Insbesondere wurden ausreichend viele Patienten durch sThx und durch aThx operiert, um eine vergleichende Studie mit der neuen tThx als matched-pair Analyse zu ermöglichen. Die sThx ist die am häufigsten von allen verwendete Methode einer Thx [106,197]. Sie ist die für eine konventionelle radikale Thx als sogenannter Gold-Standard herangezogene operative Technik [27]. Von ihren 3 Modifikationen, der einfachen kompletten medianen Sternotomie ohne Eröffnung der Pleurahöhlen, der erweiterten medianen Sternotomie mit Eröffnung beider Pleurahöhlen und der kombiniert transzervikal-transsternalen Methode, wurde die erweiterte Technik an der Charité wie auch an der großen Mehrzahl

der Zentren weltweit benutzt [27,41,168,192,197]. Sie ist in dieser Studie mit sThx bezeichnet. Die aThx ist ein anderer radikaler, aber weltweit insgesamt eher selten benutzter Zugang zur Thx, der in einer großen Serie von 80 Patienten in der Charité zur Anwendung kam. Die Anzahl von 20 Patienten-Triplets, die nach den prognoserelevanten Hauptfaktoren für eine Besserung der MG, Alter, Geschlecht und Schweregrad der MG vor der Operation, übereinstimmten, war Anlaß für eine vergleichende Studie der 3 Thx-Verfahren. Eine ähnliche Studie hatten Buckingham et al. 1976 mit der Fragestellung durchgeführt, ob eine chirurgische Therapie gegenüber einer nichtchirurgischen Therapie der MG zu bevorzugen ist [25]. Natürlich hat das retrospektive Design der hier vorliegenden Studie wie auch der berühmten Buckingham-Studie [25] dieselben Limitationen wie alle retrospektiven Studien, die sich mit der Untersuchung historischer Gruppen befassen. Unsere Analyse der Langzeitergebnisse kann daher nicht mit dem Evidenzgrad prospektiver randomisierter Studien konkurrieren [11], unterstreicht indessen aber deren Notwendigkeit. Bis jedoch genügend Daten vorhanden sind, um die funktionellen Resultate der Thx bei MG prospektiv zu vergleichen, besitzt dieser single-center matched-pair Vergleich einen höheren Evidenzgrad als diverse Angaben zu den funktionellen Ergebnissen der Thx, die von verschiedenen Untersuchern verschiedener Zentren zu erhalten sind [11]. Der Umstand, daß die präoperative Dauer der MG vor der Thx in den 3 Gruppen keine signifikanten Unterschiede aufwies, stärkt zusätzlich die funktionellen Resultate der Studie, denn die Anamnesedauer der MG vor der Thx gilt nach der Mehrzahl der diesbezüglich publizierten Arbeiten als potentieller Prognosefaktor [41,62,231].

Die Kaplan-Meier Methode ist das statistische Instrument der Wahl für die Untersuchung der Remission einer MG nach Thx [62,106,197]. Die Rate der in dieser Studie ermittelten Vollremissionen der MG mit den 3 Operationstechniken befindet sich im Bereich der publizierten Ergebnisse anderer Untersucher [15,54,62,228]. Bemerkenswert erscheint der Fakt, daß die äquivalenten Ergebnisse der tThx mit einer wesentlich geringeren Anzahl von Patienten "at risk" in dieser Gruppe erhalten wurden. Die 3 Patientengruppen unterschieden sich nicht in den Werten des präoperativ bestimmten ADL-Scores, und es gab keinen Vorteil für eines der Operationsverfahren bei postoperativer Evaluation. Eine weitere Verbesserung der MG, gemessen in Form der kompletten Remissionsrate und des ADL-Scores, wäre für alle operativen Techniken möglich. Am meisten aber könnte diese Entwicklung nach der Kaplan-Meier-Untersuchung für das Verfahren der tThx erwartet werden, da hier die mittlere Dauer des Follow-up nur 24 Monate betrug. Diese Dauer liegt im Gegensatz zum mittleren Follow-up nach sThx und aThx unterhalb der Dauer, nach der in der Literatur gewöhnlich die maximalen Raten der Verbesserung der MG angegeben wurden [27,81].

Die Ergebnisse dieser Studie lassen die Schlußfolgerung zu, daß eine prospektiv kontrollierte Studie zum Vergleich der Langzeitergebnisse von tThx und sThx durchgeführt werden sollte [263].

6. Schlußfolgerungen

Folgende Schlußfolgerungen sind auf der Grundlage der vorliegenden Arbeit möglich:

1. Die Thymektomie ist ein wesentlicher Bestandteil der komplexen Therapie bei Myasthenia gravis.
2. Eine Thymektomie ist in den meisten Fällen von Myasthenia gravis indiziert.
3. Es ist erforderlich, eine sogenannte komplette Thymektomie vorzunehmen, die nur durch Mitresektion aller Gewebeanteile des vorderen Mediastinums zu erreichen ist, welche potentiell aberrierendes Thymusgewebe enthalten.
4. Es besteht weiterhin eine Kontroverse über den optimalen operativen Zugangsweg zur Thymektomie.
5. Die am häufigsten zur Thymektomie angewandten Techniken der medianen Sternotomie und des transzervikalen Zuganges haben jeweils krankheits- und patientenbezogene Vor- und Nachteile.
6. Umfangreiche Erfahrung mit der interdisziplinären Behandlung der Myasthenia gravis und klinische Erfahrung mit allen etablierten Zugangswegen zum Thymus waren Grundlage für die Entwicklung der neuen Operationstechnik der thorakoskopischen Thymektomie.
7. Die Evaluation der Technik der thorakoskopischen Thymektomie muß den Prinzipien der „evidence based medicine“ folgen.
8. Die komplette thorakoskopische Thymektomie ist technisch möglich.
9. Eine anatomische experimentelle Studie am humanen Leichnam ist zum Vergleich von rechts- und linksseitiger vollständig thorakoskopischer Thymektomie geeignet. Außerdem kann so die Vollständigkeit der Präparation und vor allem der Thymektomie überprüft werden.
10. Eine prospektive klinische Studie zur thorakoskopischen Thymektomie konnte bei adäquaten Besserungsraten der Myasthenie im kurzfristigen Follow-up signifikante patientenbezogene Vorteile (postoperative Schmerzen, Atemfunktion, Kosmetik, Rekonvaleszenzdauer, Lebensqualität) bei fehlender Mortalität und sehr niedriger Morbidität nachweisen.
11. Die beabsichtigte minimale Invasion durch die Operationstechnik der Thorakoskopie kann durch Untersuchungen hämatologischer und immunologischer Laborparameter im perioperativen Verlauf der Thymektomie im Vergleich zur konventionell durchgeführten Thymektomie teilweise bestätigt werden.
12. Ein prospektiv-randomisierter Vergleich zwischen medianer Sternotomie und thorakoskopischer Technik zur Thymektomie weist mit höchstem Evidenzgrad die Vorteile der neuen thorakoskopischen Operationstechnik nach.

13. Es gibt derzeit noch keine einheitliche Bewertung der Ergebnisse nach operativer Thymektomie bei Myasthenia gravis. Das postoperative Staging und die medikamentöse Führung der Patienten nach der Thymektomie werden unterschiedlich gehandhabt.
14. Die thorakoskopische Thymektomie kann der Zugangsweg der Wahl für Patienten mit Myasthenia gravis werden.
15. Für Patienten, die bei Diagnose der Myasthenie älter als 40 Jahre sind oder erst nach sehr langer Dauer der Erkrankung operiert werden, ist die thorakoskopische Operation aufgrund sehr geringer Beeinträchtigung des Patienten besonders geeignet.
16. Mit eingeschränkter Indikation und unter strenger Selektion kann in prospektiven Studien die thorakoskopische Thymektomie auch für nichtinvasive Thymome bis 4 cm Größe bei geeigneter Lokalisation das optimale Operationsverfahren sein.
17. Die thorakoskopische Technik hat in jedem Fall die Rolle einer minimal-invasiven Exploration bei Myasthenia gravis und unklaren mediastinalen Befunden (Differentialdiagnose zum Eaton-Lambert-Syndrom).
18. Die thorakoskopische Operation kann auch bei Indikation zur Reoperation nach unvollständiger Thymektomie mit persistierender Myasthenie angewandt werden (etwa nach transzervikalem Zugang oder bei anatomischen Besonderheiten).
19. Die Methode der thorakoskopischen Thymektomie ist technisch anspruchsvoll. Sie sollte nur von Chirurgen vorgenommen werden, die die konventionellen Wege der Thorakotomie beherrschen.
20. In jedem Stadium der thorakoskopischen Thymektomie kann eine Konversion zu einer anterolateralen Thorakotomie oder einer medianen Sternotomie notwendig werden. Deshalb muß die Bereitschaft zur Konversion der Operationstechnik primär hergestellt werden.
21. Eine Erweiterung der thorakoskopischen Technik anhand des individuellen intrathorakalen Befundes ist möglich. Es können ein zusätzlicher zervikaler Zugang oder auch ein sukzessiver kontralateraler thorakoskopischer Zugang in gleicher Sitzung vorgenommen werden.
22. Eine im Krankheitsverlauf frühere Indikationsstellung durch den Neurologen zur Operation bei Myasthenia gravis aufgrund der Vorteile der thorakoskopischen Technik kann zu einem kürzeren Intervall zwischen Diagnosestellung und Thymektomie führen. Dadurch könnte die Effektivität der Thymektomie im Langzeitverlauf erhöht werden.
23. Nach einer thorakoskopischen Thymektomie ist im Unterschied zu anderen konventionellen Techniken der Thymektomie eine Reoperation anderer Indikation (etwa kardiochirurgisch) zu einem späteren Zeitpunkt relativ unbeeinträchtigt und damit bei geringstem Risiko durchführbar. Im Gegensatz zu einer oberen partiellen Sternotomie zur „geringer invasiven Thymektomie“ wird die A. mammaria interna bei thorakoskopischer Thymektomie sicher erhalten.

7. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit dient der Entwicklung und Evaluierung eines neuen operativen Zugangsweges zur Durchführung einer kompletten Thx. Die erste klinische Umsetzung erfolgte 1994.

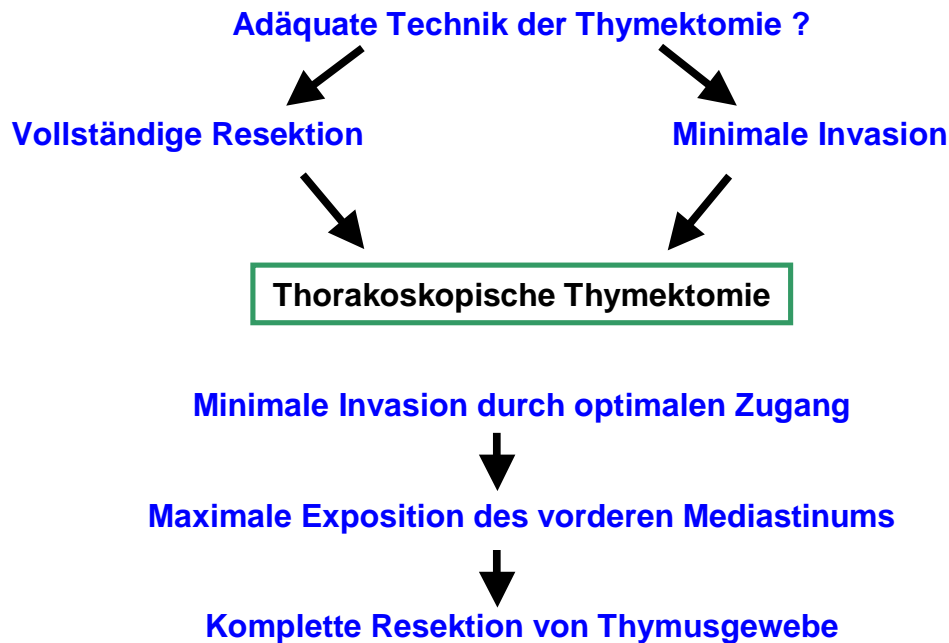


Abb. 7-1: Lösung des Dilemmas der Suche nach dem optimalen operativen Zugang zur Thymektomie.

Der thorakoskopische Zugang für die Thx wurde an der Chirurgischen Klinik der Charité nach den Prinzipien der „Good clinical practice“ zur Einführung eines neuen operativen Verfahrens entwickelt [52]. Eine retrospektive Kohortenstudie bestimmte den internen Standard der erreichbaren Ergebnisse einer Thx in konventioneller Operationstechnik bei MG. Die Daten des eigenen Krankengutes an der Charité waren mit den Literaturangaben übereinstimmend und somit repräsentativ für die Zielstellung eines neuen Operationsverfahrens. Die komplexe Evaluation des neuen operativen Zuganges umfaßte neben dem Nachweis der Durchführbarkeit der tThx eine experimentelle anatomische Demonstration der adäquaten Radikalität [259]. Es konnte gezeigt werden, daß eine unilaterale linksseitige thorakoskopische Operationstechnik mit 3 Trokaren im Vergleich zu einer rechtsseitigen 3-Trokar-Technik besser eine komplette Thx realisieren kann [259] (vgl. 4.2.1.). Es folgte die Ausarbeitung einer detaillierten operativen Technik der tThx für den klinischen Einsatz, die den individuell verschiedenen anatomischen Gegebenheiten Rechnung trägt und in Abschnitt 4.2.2 beschrieben ist. Nach ermutigenden ersten klinischen Ergebnissen [261] wurden dann die Resultate der prospektiven klinischen Untersuchung des Verfahrens an 60 konsekutiven Patienten erstmals nach den Empfehlungen für klinische Forschung der Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America standardisiert dargestellt (vgl. 4.3). Die Hypothese der

geringeren Beeinträchtigung und schnelleren Erholung der Atemfunktion nach tThx wurde in einem prospektiven Vergleich der tThx mit der am weitesten akzeptierten und verbreiteten Operationstechnik der sThx untersucht und bewiesen [27,109,179,264]. Schließlich wurden die Ergebnisse der funktionellen Besserung der MG nach tThx, sThx oder aThx in einer Matched-pair-Studie verglichen. Obwohl technisch anspruchsvoll, ließen sich vergleichsweise adäquate Resultate bei objektiven und subjektiven patientenbezogenen Vorteilen für die tThx nachweisen (vgl. 4.6). Ein Studiendesign mit höherem Evidenzgrad erscheint unizentrisch aus ethischen und epidemiologischen Gründen sowie bezogen auf die Pathogenese der MG gegenwärtig für diese Fragestellung schwer erreichbar.

In der Zusammenfassung kann die tThx das in der Einleitung (Abb. 1-1) beschriebene Dilemma der Suche nach dem optimalen operativen Verfahren zur Thx lösen, indem eine minimale Invasivität, die nicht weiter reduziert werden kann, durch einen optimalen Zugang über 3 Trokare erreicht wird. Dies führt zur Möglichkeit einer radikalen Thx durch die weite Exposition des vorderen Mediastinums (Abb. 7-1). Die tThx sollte bevorzugt werden, da sie adäquate Raten der Verbesserung der MG mit einer minimal-invasiven Operationstechnik erreicht. Die umfassende Untersuchung dieser Technik sollte fortgesetzt werden.

8. Literaturverzeichnis

1. Achiron A, Barak Y, Miron S, Sarova-Pinhas I. Immunoglobulin treatment in refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2000; 23: 551-555
2. Acuff TE, Mack MJ, Ryan WH, Bowman RT, Douthit MB. Thoracoscopic thymoma resection. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 562-563
3. Adler E. Das Thymus - Myasthenie - Problem aus der Sicht des Chirurgen. *Münch Med Wochenschr* 1965; 107: 990
4. Adler H. Thymus und Myasthenie. *Arch Klin Chir* 1937; 189: 529-532
5. Akamine S, Takahashi T, Oka T, Kishimoto K, Ayabe H. Thymic cystectomy through subxyphoid by video-assisted thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2339-2341
6. Alpert LI, Papatestas AE, Kark AE. A histological reappraisal of the thymus in myasthenia gravis. A correlative study of thymic pathology and response to thymectomy. *Arch Pathol* 1971; 91: 55-61
7. Altman DG. Clinical trials. In *Practical statistics for medical research*, 440-476. London: Chapman & Hall 1991
8. Arsura EL, Bick A, Brunner NG, Namba T, Grob D. High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1365-1368
9. Ashour M. Prevalence of ectopic thymic tissue in myasthenia gravis and its clinical significance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 632-635
10. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* 1992; 79: 757-760
11. Ball C, Sackett D, Phillips B, Haynes B, Straus S. Levels of evidence and grades of recommendations. <http://minerva.minervation.com/cebml/>. 1999.
12. Bannister LH. Thymus. In Williams PL *Gray's Anatomy*, 1423-1431. Edinburgh: Churchill Livingstone 1995
13. Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 841: 769-772
14. Bedard P, Keon WJ, Brais MP, Goldstein W. Submammary skin incision as a cosmetic approach to median sternotomy. *Ann Thorac Surg* 1986; 41: 339-341
15. Beekman R, Kuks JBM, Oosterhuis HJGH. Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *J Neurol* 1997; 224: 112-118
16. Bellows CF, Hartz RS, Cullinane C, Pigott JD. Cosmetic approach to anterior mediastinal masses. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1724-1726
17. Bertram P. Chirurgische Therapie bei MG und Thymom. *Chirurg* 1993; 801
18. Biffle WL, Moore EE, Peterson VM. Interleukin-6 in the injured patient: marker of injury or mediator of inflammation. *Ann Surg* 1996; 224: 647-664
19. Bimstone DN, McGee JP, Liptay MJ, Fry WA. Continuous paravertebral extrapleural infusion for post-thoracotomy pain management. *Surgery* 1999; 126: 650-657
20. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, Welch HG, Wennberg DE. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002; 346: 1128-1137
21. Blalock A. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. Report of 20 cases. *J Thorac Surg* 1944; 316-339
22. Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, Riven SS. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region. Report of a case in

- which the tumor was removed. *Ann Surg* 1939; 110: 554-559
23. Blalock A, McGehee AH, Ford FR. The treatment of myasthenia gravis by removal of the thymus. *JAMA* 1941; 18: 1529-1533
 24. Brutel de la Riviere A, Brom GHM, Brom AG. Horizontal submammary skin incision for median sternotomy. *Ann Thorac Surg* 1981; 32: 101-104
 25. Buckingham JM, Howard FM, Bernatz PE. The value of thymectomy in MG: a computer-assisted matched pair study. *Ann Surg* 1976; 184: 453-458
 26. Budde JM, Morris CD, Gal AA, Mansour KA, Miller J. Predictors of outcome in thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 197-202
 27. Bulkley GB, Bass KN, Stephenson GR, Diener-West M, George S, Reilly PA, Baker RR, Drachman DB. Extended cervicomediastinal thymectomy in the integrated management of myasthenia gravis. *Ann Surg* 1997; 226: 324-334
 28. Busch, Machens, Pichlmeier, Emskötter, Izbicki. Long-term outcome and quality of life after thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Surg* 1996; 224: 225-232
 29. Bussel A, Sitthy X, Reviron J. Technical aspects and complications of plasma-exchange. *La Ricerca Clin Lab* 1983; 13: 111-132
 30. Byrne E. Autoimmune myasthenia gravis: place of thymectomy and preferred technique. *Intern Med J* 2002; 32: 365-366
 31. Calhoun RF, Ritter JH, Guthrie TJ, Pestronk A, Meyers BF, Patterson GA, Pohl MS, Cooper JD. Results of transcervical thymectomy for myasthenia gravis in 100 consecutive patients. *Ann Surg* 1999; 230: 555-559
 32. Carrieri PB, Marano E, Perretti A, Caruso G. The thymus and myasthenia gravis: immunological and neurophysiological aspects. *Ann Med* 1999; 31: 52-56
 33. Castleman B, Norris EH. The pathology of the thymus in myasthenia gravis. *Medicine* 1949; 28: 27-58
 34. Chen H, Doty JR, Schlossberg L, Bulkley GB. Technique of thymectomy by anterior-superior cervicomediastinal exenteration. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 895-900
 35. Chin ML. Organization of an acute pain service. In Ashburn MA and Rice LJ *The Management of Pain*, 537-556. New York: Churchill Livingstone 1998
 36. Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I, Sorensen T, Kjaer M, Hojer-Pedersen E, Rasmussen MJK, Lehfelddt E. Mortality and survival in myasthenia gravis: a Danish population based study. *J Neurol Neurosurg Psych* 1998; 64: 78-83
 37. Cinat M, Waxman K, Vaziri ND, Daughters K, Yousefi S, Scannell G, Tominaga GT. Soluble cytokine receptors and receptor antagonists are sequentially released after trauma. *J Trauma* 1995; 39: 112-118
 38. Clagett OT, Eaton LM. Surgical treatment of myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1947; 16: 62-80
 39. Consensus Development Conference, National Institute of Health. The utility of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. *JAMA* 1986; 256: 1333-1337
 40. Cooper A. *The Anatomy of the Thymus gland*. London, Longman rees Orme Green & Brown 1832; 44-47
 41. Cooper JD, Al-Jilaihawa AN, Pearson FG, Humphrey JG, Humphrey HE. An improved technique to facilitate transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 242-247
 42. Coosemans W, Lerut TE, Van Raemdonck DE. Thoracoscopic surgery:

- the Belgian experience. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 721-730
43. Crile G. Thymectomy through the neck. *Surgery* 1966; 59: S 213
44. Dadmanesh F, Sekihara T, Rosai J. Histologic typing of thymoma according to the new World Health Organization classification. *Chest Surg Clin N Am* 2001; 11: 407-420
45. Dapper F, Nestle HW, Scheld HH, Hehrlein FW. Thymus surgery in myasthenia gravis. *Helv Chir Acta* 1988; 55: 455-458
46. Dau PC, Lindstrom JM, Cassel JK. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1977; 297: 1134-1140
47. De Perrot M, Liu J, Bril V, McRae K, Bezjak A, Keshavjee SH. Prognostic significance of thymomas in patients with myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1658-1662
48. Deeb ME, Brinster CJ, Kucharzuk J, Shrager JB, Kaiser LR. Expanded indications for transcervical thymectomy in the management of anterior mediastinal masses. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 208-211
49. DeFillipi VJ. Transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 194-197
50. Devathanan G, Kueh YK, Chong PN. High-dose intravenous gamma globulin for myasthenia gravis. *Lancet* 1981; II: 809-810
51. DiGeorge AM. Discussion. In: Cooper MD, Peterson RDA, Good RA. A new concept of the cellular basis of immunity. *J Pediatr* 1965; 67: 907-908
52. Dixon JR. The international conference on harmonization good clinical practice guideline. *Qual Assur* 1998; 6: 65-74
53. Djelmis J, Sostarko M, Mayer D, Ivanisevic M. Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases. *Euro J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 104: 21-25
54. Donaldson DH. The relationship of age to outcome in myasthenia gravis. *Neurology* 1990; 40: 786-790
55. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; 330 (25): 1797-1810
56. Drobni S. Thymectomy in myasthenia gravis. *Chirurg* 1968; 39: 287-296
57. Durelli L, Maggi G, Casadio C, Ferri R, Ferrero B, Poccardi G, Dutto A, Bergamini L. Searching for prognostic factors at the time of thymectomy for myasthenia gravis. Correlation between outcome after long-term follow-up and immunophenotype of thymic and peripheral blood lymphocytes. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 681: 556-560
58. Eaton LM, Clagett OT. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. *J Amer Med Ass* 1950; 142: 963-967
59. Eaton LM, Clagett OT. Present status of thymectomy in treatment of myasthenia gravis. *Am J Med* 1955; 19: 703-717
60. Egerer K, Kuckelkorn U, Rudolph PE, Rückert JC, Dorner T, Burmester GR, Kloetzel PM, Feist E. Circulating proteasomes are markers of cell damage and immunologic activity in autoimmune disease. *J Rheumatol* 2002; 29: 2045-2052
61. Evoli A, Batocchi AP, Bartoccioni E, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Juvenile myasthenia gravis with prepubertal onset. *Neuromuscul Disord* 1998; 8: 561-567
62. Evoli A, Batocchi AP, Lino MM, Tonali P. Thymectomy for early-onset myasthenia gravis: a case-control study. Abstract. *Neurology* 1996; 46: A270
63. Fateh-Moghadam A, Wick M, Besinger U, Guerson RG. High-dose intravenous gamma globulin for myasthenia gravis. *Lancet* 1984; I: 848-849
64. Feist E, Dörner T, Kuckelkorn U, Scheffler S, Burmester GR, Kloetzel

- PM. Diagnostic importance of anti-proteasome antibodies. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 123: 92-97
65. Ferguson MK. Transcervical thymectomy. *Techn Mediast Surg* 1996; 6: 105-115
 66. Ferguson MK. Transcervical thymectomy. *Sem Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 11: 59-64
 67. Fischer JE, Grinvalski HT, Nussbaum MS, Sayers HJ, Cole RE, Samaha FJ. Aggressive surgical approach for drug-free remission from myasthenia gravis. *Ann Surg* 1987; 205: 496-503
 68. Fleischer E. Myasthenia gravis und verwandte neuromuskuläre Erkrankungen. *Sandorama* 1996; 4: 12-22
 69. Förster R, Heinecke A, Leschber G, Linder A, Kästel M, Stamatis G. Das Dilemma des Vergleichs von Thorakoskopie und Thorakotomie und seine Bedeutung für die Qualitätssicherung in der Thoraxchirurgie. *Zentralbl Chir* 1999; 124: 120-127
 70. Förster R, Storck M, Schäfer JR, Hönig E, Lang G, Liewald F. Thoracoscopy versus thoracotomy: a prospective comparison of trauma and quality of life. *Langenbeck's Arch Surg* 2002; 387: 32-36
 71. Friedleben A. Die Physiologie der Thymusdrüse in Gesundheit und Krankheit, vom Standpunkt experimenteller Forschung und klinischer Erfahrung. Literarische Anstalt, Frankfurt 1858;
 72. Frist WH, Thirumalai S, Doehring CB, Merrill WH, Stewart JR, Fenichel GM, Bender Jr HW. Thymectomy for the myasthenia gravis patient: factors influencing outcome. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 334-338
 73. Gajdos PH, Outlin H, Elkharrat D, Brune LD, de Rohan-Chabot P, Raphael JC, Goulon M, Goupon-Goram C, Morel E. High-dose intravenous gamma globulin for myasthenia gravis. *Lancet* 1984; I: 406-407
 74. Galen. The usefulness of parts of the body. In May MT(ed): Ithaca, New York, Cornell University Press 1968; 283-286
 75. Gebhardt FTH, Becker HP, Gerngross H, Brückner UB. Reduced inflammatory response in minimal invasive surgery of pneumothorax. *Arch Surg* 1996; 131: 1079-1082
 76. Gellert K. Die thorakoskopische Thymektomie. *Akt Neurologie* 1998; 25: S70-S72
 77. Gerli R, Paganelli R, Cossarizza A, Muscat C, Piccolo G, Barbieri D, Mariotti S, Monti D, Bistoni O, Rasiola E, Venanzi FM, Bertotto A, Franceschi C. Long-term immunologic effects of thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 865-872
 78. Glaser F, Sannwald GA, Buhr HJ, Kuntz C, Mayer H, Klee F, Herfarth C. General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* 1995; 221: 372-380
 79. Goti P, Spinelli A, Marconi G. Comparative effects of plasma exchange and pyridostigmine on respiratory muscle strength and breathing pattern in patients with myasthenia gravis. *Thorax* 1995; 50: 1080-1086
 80. Granone P, Margaritora S, Cesario A, Galetta D. Thymectomy in myasthenia gravis via video-assisted infra-mammary cosmetic incision. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 861-863
 81. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review). *Neurology* 2000; 55: 7-15
 82. Gronseth GS, Barohn RJ. Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Curr Treat Options Neurol* 2002; 4: 203-209
 83. Gross M. Innovations in surgery. *J Bone Joint Surg* 1993; 75: 351-354

-
84. Gupta A, Watson DI. Effect of laparoscopy on immune function. *Br J Surg* 2001; 88: 1296-1306
85. Guth S, Nix HWA, Mayer E, Schmiedt W, Kramm T, Moersig W, Oelert H. Die Thymektomie bei Myasthenia gravis. *Zentralbl Chir* 1997; 122: 655-660
86. Halevy A, Lin G, Gold-Deutsch R, Lavi R, Negri M, Evans S. Comparison of serum C-reactive protein concentrations for laparoscopic versus open cholecystectomy. *Surg Endosc* 1995; 9: 280-282
87. Hammar JA. Die Menschenthymus in Gesundheit und Krankheit. Ergebnisse der numerischen Analyse von mehr als tausend menschlichen Thymusdrüsen. Teil I: Das normale Organ. Zugleich eine kritische Beleuchtung der Lehre des "Status thymicus". *Z Mikrosk Anat Forsch* 1926; 6 [Suppl]: 11-73, 459-489, 502
88. Harvey AM. Some preliminary observations on the clinical course of myasthenia gravis before and after thymectomy. *Bull NY Acad Med* 1948; 24: 505-522
89. Hatton PD. Transsternal radical thymectomy for myasthenia gravis: a 15-years review. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 838-840
90. Henson RA, Stern GM, Thompson VC. Thymectomy for myasthenia gravis. *Brain* 1965; 88: 11-28
91. Henze A, Biberfeld P, Christensson B, Matell G, Pirskanen R. Failing transcervical thymectomy in myasthenia gravis. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 18: 235-238
92. Hertel G, Mertens HG, and Reuther P. The treatment of myasthenia gravis with azathioprine. In Dau PC Plasmapheresis and the immunobiology of myasthenia gravis, 315-328. 1978
93. Hewitt PM, Ip SM, Kwok SPY, Somers SS, Li K, Leung KL, Li AKC. Laparoscopic-assisted versus open surgery for colorectal cancer. Comparative study of immune effects. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 901-909
94. Hirokawa K, McClure JE, Goldstein AL. Age-related changes in localization of thymosin in the human thymus. *Thymus* 1982; 4: 19-29
95. Hirokawa K, Sato K, Makinodan T. Influences of age of thymic grafts on the differentiation of T cells in nude mice. *Clin Immunol Immunopathol* 1982; 24: 251-262
96. Hokkanen E, Toivakka E. Electroencephalographic findings in myasthenia gravis. 180 EEG recordings of 109 patients. *Acta Neurol Scand* 1969; 45: 556-567
97. Hsu CP. Subxiphoid approach for thoracoscopic thymectomy. *Surg Endosc* 2002; 16: 1105
98. Huber J, Chohnoky P, Zoethout HE. Congenital aplasia of parathyroid glands and thymus. *Arch Dis Child* 1967; 42: 190-192
99. Husain F, Ryan NJ, Hogan GR, Gonzalez E. Occurrence of invasive thymoma after thymectomy for myasthenia gravis - report of a case. *Neurology* 1990; 40: 170-171
100. Hutter J, Junger W, Miller K, Moritz E. Subxiphoidal videomediastinoscopy for diagnostic access to the anterior mediastinum. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1427-1428
101. Inderbitzi R. Die transsternale Thymektomie bei der MG. *Chirurg* 1991; 62: 474-478
102. Ip MS, So SY, Lam WK. Respiratory problems in myasthenia gravis. *Ann Acad Med Singapore* 1985; 14: 442-445
103. Jacobus HC. The practical importance of thoracoscopy in surgery of the chest. *Surg Gynecol Obstet* 1922; 34: 289-296
104. Jaretzki A III. Injury in the phrenic and recurrent nerves needs to be avoided in the performance of thymectomy for

- myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 632-635
105. Jaretzki III A. Thymectomy for myasthenia gravis: analysis of the controversies regarding technique and results. *Neurology* 1997; 48: S52-S63
106. Jaretzki III A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey J, Penn AS, Sanders DB, MGFA. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 327-334
107. Jaretzki III A, Barohn RJ, King Engel W, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Penn AS, Sanders DB. Thymectomy Task Force Formed by the Medical Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1852-1854
108. Jaretzki III A, Kaminski HJ, Phillips LH, Sanders DB. Problems in the evaluation of thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1027-1028
109. Jaretzki III A, Penn AS, Younger DS, Wolff M, Olarte MR, Lovelace RE, Rowland LP. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 747-757
110. Jaretzki III A, Wolf M. "Maximal" thymectomy for MG. Surgical anatomy and operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 711-716
111. Jobin N, Garrel D, Bernier J. Increased serum-soluble interleukin-2 receptor in burn patients: characterization and effects on the immune system. *Hum Immunol* 2000; 61: 233-246
112. Jonas J, Kaissling G, Druschky KF, Bähr R. Die transsternale Thymektomie: Operationsindikation und perioperatives Management. *Zentralbl Chir* 2000; 125: 671-677
113. Kaiser D, Oerter R. Erweiterte transsternale Thymektomie bei Myasthenie. *Akt Neurologie* 1998; 25: S68-S69
114. Kalso E, Mennander S, Tasmuth T, Nilsson E. Chronic post-sternotomy pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 935-939
115. Kao I, Drachman DB. Thymic muscle cells bear acetylcholin receptors: possible relation to myasthenia gravis. *Science* 1977; 195: 74-75
116. Kao MC. Video endoscopic sympathectomy using a fiberoptic CO2 laser to treat palmar hyperhidrosis. *Neurosurgery* 1996; 30: 131-135
117. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481
118. Kark AE, Kirschner PA. Total thymectomy by the transcervical approach. *Br J Surg* 1971; 58: 321-326
119. Kark AE, Papatestas AE. Some anatomic features of the transcervical approach for thymectomy. *Mt Sinai J Med* 1971; 38: 580-585
120. Kas J, Kiss D, Simon V, Svastics E, Major L, Szobor A. Decade-long experience with surgical therapy of myasthenia gravis: early complications of 324 transsternal thymectomies. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1691-1697
121. Kaseda S, Aoki T, Hangai N, Shimizu K. Better pulmonary function and prognosis with video-assisted surgery than with thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1644-1646
122. Kavanagh BP, Katz J, Sandler AN. Pain control after thoracic surgery. *Anesthesiology* 1994; 81: 737-759
123. Kay RLC. Response to thymectomy in Chinese patients with myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 1994; 126: 84-87
124. Keesey J. Contemporary opinions about Mary Walker. *Neurology* 1998; 51: 1433-1439
125. Kendall MD, Johnson HRM, Singh J. The weight of the human thymus gland at necropsy. *J Anat* 1980; 131: 485-497

-
126. Keynes G. The surgery of the thymus gland. *Br J Surg* 1946; 33: 201-214
127. Keynes G. The results of thymectomy in myasthenia gravis. *Br Med J* 1949; 2: 611-616
128. Keynes G. Surgery of the thymus gland. *The Lancet* 1954; 12: 1197-1202
129. Keynes G. History of myasthenia gravis. *Med Hist* 1961; 5: 213-226
130. Kido T, Utsumi T, Fukui S, Hamanaka Y, Nakahara M. Hand-assisted thoroscopic resection for anterior mediastinal masses. *Surg Endosc* 2001; 15: 1228
131. Kirby TJ, Mack MJ, Landreneau RJ, Rice TW. Lobectomy: video-assisted thoracic surgery versus muscle-sparing thoracotomy: a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 997-1002
132. Kirchner T. Thymuspathologie. *Akt Neurologie* 1998; 25: S63-S65
133. Kirchner T, Schalke B, Melms A, von Kügelen T, Müller-Hermelink HK. Immunohistological patterns of non-neoplastic changes in the thymus in myasthenia gravis. *Virchows Arch* 1986; 52: 237-257
134. Kirsch JR, Diringer MN, Borel CO, Hanley DF, Merritt WT, Bulkley GB. Preoperative lumbar epidural morphine improves postoperative analgesia and ventilatory function after transsternal thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Crit Care Med* 1991; 19: 1474-1479
135. Kirschner PA. Alfred Blalock and thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1987; 43: 348-349
136. Kirschner PA. Reoperation for thymoma: report of 23 cases. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 550-555
137. Kirschner PA. Myasthenia gravis and other parathymic syndroms. *Chest Surg Clin N Am* 1992; 2: 183-201
138. Kirschner PA. The history of surgery of the thymus gland. *Chest Surg Clin N Am* 2000; 10: 153-165
139. Kishimoto T. The biology of Interleukin-6. *Blood* 1989; 74: 1-10
140. Klein M, Granetzny A, Dauben HP, Schulte HD, Gams E. Early and late results after thymectomy in myasthenia gravis: a retrospective analysis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47: 170-173
141. Kodama H, Yoshida I, Iijima T, Ishikawa S, Ohtaki A, Ohtani Y, Ichikawa H, Takahashi T, Aizaki M, Morishita Y. Effect of extended thymectomy in myasthenia gravis of pure ocular type. *Kyobu Geka* 1993; 46: 1017-1020
142. Köhler W, Bucka C, Hertel G. Immunadsorption bei Myasthenia gravis. *Akt Neurologie* 1998; 25: S57-S61
143. Köhler W, Bucka C, Sokolowski P, Blattner R, Hertel G. Azathioprin und andere Immunsuppressiva bei Myasthenia gravis. *Akt Neurologie* 1998; 25: S48-S51
144. Kornfeld P, Merav A, Fox S, Maier K. How reliable are imaging procedures in detecting residual thymus after previous thymectomy. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 681: 575-576
145. Krucylak PE, Naunheim KS. Preoperative preparation and anesthetic management of patients with myasthenia gravis. *Sem Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 11: 47-53
146. Kuks JBM, Djojoatmodjo S, Oosterhuis HJGH. Azathioprine in myasthenia gravis: observations in 41 patients and a review of literature. *Neuromuscul Disord* 1991; 1: 423-431
147. Kurtzke JF and Kurland LT. The epidemiology of neurologic disease. In Joynt RJ *Clinical neurology*, 80-88. Philadelphia: J.B. Lippincott 1992
148. Landreneau RJ. Persönliche Mitteilung. 2002.

-
149. Landreneau RJ, Dowling RD, Castillo W, Ferson PF. Thoracoscopic resection of an anterior mediastinal tumor. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 142-144
 150. Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ, Dowling RD, Burke D, Gavlick J, Perrino MK, Ritter PS, Bowers CM, DeFino J, Nunchuck SK, Freeman J, Keenan RJ, Ferson PF. Postoperative pain-related morbidity: video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 1285-1289
 151. Landreneau RJ, Mack MJ, Hazelrigg SR, Naunheim K, Dowling RD, Ritter P, Magee MJ, Nunchuck SK, Keenan RJ, Ferson PF. Prevalence of chronic pain after pulmonary resection by thoracotomy or video-assisted thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1079-1085
 152. Le Brigand H, Levasseur P, Miranda AR, Gaud C, Wojakowski I. Resultats du traitement chirurgical de la myasthenie. *Semin Hop Paris* 1980; 56: 1502-1505
 153. Leger R, Ohlmer A, Scheiderer U, Dohrmann P, Böhle A, Wulf H. Schmerztherapie nach thorakoskopischen Eingriffen. *Chirurg* 1999; 70: 682-689
 154. Lennquist S, Andaker L, Lindvall B, Smeds S. Combined cervicothoracic approach in thymectomy for myasthenia gravis. *Acta Chir Scand* 1990; 156: 53-61
 155. Leung KL, Lai PBS, Ho RLK, Meng WSC, Yiu RYC, Lee JFY, Lau WY. Systemic cytokine response after laparoscopic-assisted resection of rectosigmoid carcinoma. *Ann Surg* 2000; 231: 506-511
 156. Levasseur P. Thymectomy for MG: long-term results in 74 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64: 1-5
 157. Lewis RJ. The role of video-assisted thoracic surgery for carcinoma of the lung: wedge resection to lobectomy by simultaneous individual stapling. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 762-768
 158. Lin CC. A new method of thoracoscopic sympathectomy in hyperhidrosis palmaris. *Surg Endosc* 1990; 4: 224-226
 159. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000; 127: 117-126
 160. Liu HP, Chang CH, Lin PJ, Hsieh HC, Chang JP, Hsieh MJ. Thoracoscopic management of effusive pericardial disease: indications and technique. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1695-1697
 161. Liu W, Tong T, Ji Z, Zhang Z. Long-term prognostic analysis of thymectomized patients with myasthenia gravis. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115: 235-237
 162. LoCicero III J. The combined cervical and partial sternotomy approach for thymectomy. *Techn Mediast Surg* 1996; 6: 85-93
 163. Loscertales J, Jimenez Merchan R, Arenas Linares CJ, Garcia Diaz F, Giron Arjona JC, Congregado Loscertales M, Martinez Parra C, Izquierdo Ayuso G. The treatment of myasthenia gravis by video-thoracoscopic thymectomy. The technique and the initial results. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 9-14
 164. Machens, Busch, Emskötter, Izbicki. Morbidity after transsternal thymectomy for myasthenia gravis: a changing perspective? *Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46: 37-40
 165. Mack MJ. Reply to the letter: Video-assisted thoracoscopic thymectomy: from the right or the left? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 517
 166. Mack MJ. Video-assisted thoracic surgery: has technology found its place? *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 211-215
 167. Mack MJ. Video-assisted thoracoscopy thymectomy for myasthenia gravis. *Chest Surg Clin N Am* 2001; 11: 389-405
 168. Mack MJ, Landreneau RJ, Yim APC, Hazelrigg SR, Scruggs GR. Results of

- video-assisted thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1352-1359
169. Maggi G, Casadio CA, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E. Thymectomy in myasthenia gravis. Results of 662 cases operated upon in 15 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 1989; 3: 504-509
170. Mantegazza R, Confalonieri P, Antozzi C, Novellino L, Ferro MT, Porta M, Pezzuoli G, Cornelio F. Video-assisted thoracoscopic extended thymectomy (VATET) in myasthenia gravis. Two-year follow-up in 101 patients and comparison with the transsternal approach. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 841: 749-752
171. Marino M, Müller-Hermelink HK. Thymoma and thymic carcinoma. Relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of thymus. *Virchows Arch* 1985; 407: 119-149
172. Markert ML, Boeck A, Hale LP, Kloster AL, McLaughlin TM, Batchvarova MB, Douek DC, Koup RA, Kostyu DD, Ward FE, Rice HE, Mahaffey SM. Transplantation of thymus tissue in complete DiGeorge Syndrome. *N Engl J Med* 1999; 341: 1180-1189
173. Marx A. Immunpathologie der Myasthenia gravis. *Z Herz Thorax Gefäßchir* 1998; 12: 245-249
174. Marx A, Wilisch A, Schultz A, Gattenlöhner S, Nenninger R, Müller-Hermelink HK. Pathogenesis of myasthenia gravis. *Virchows Arch* 1997; 430: 355-364
175. Masaoka A. Reoperation after transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Neurology* 1982; 32: 83-85
176. Masaoka A, Monden Y. Comparison of the results of transsternal simple, transcervical simple, and extended thymectomy. *Ann N Y Acad Sci* 1981; 377: 755-765
177. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48: 2485-2492
178. Masaoka A, Nagaoka Y, Kotake Y. Distribution of thymic tissue at the anterior mediastinum. Current procedures in thymectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70: 747-754
179. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, Fukai I, Kondo S, Kobayashi M, Fujii Y, Monden Y. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 853-859
180. Matell G. Follow-up comparison of suprasternal versus transsternal method for thymectomy in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1981; 377: 844-845
181. Meisner M, Rauschmayer C, Schmidt J, Feyrer R, Cesnjevar R, Bredle D, Tschakowsky K. Early increase of procalcitonin after cardiovascular surgery in patients with postoperative complications. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1094-1102
182. Mertens HG, Balzereit M, Leipert M. The treatment of severe myasthenia gravis with immunosuppressive agents. *Eur Neurol* 1969; 2: 321-339
183. Mertens HG, Hertel G. Immunosuppressive Behandlung der Myasthenie. *Med Welt* 1973; 24: 955-963
184. Metcalf D. The effect of thymectomy on the lymphoid tissues of the mouse. *Br J Haematol* 1960; 6: 324-333
185. Miller J, Mansour KA, Hatcher CR. Median T sternotomy incision for thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1981; 34: 473-474
186. Miller JFAP. Immunological function of the thymus. *Lancet* 1961; 2: 748-749
187. Miller RG, Filler-Katz A, Kiproff D, Roan R. Repeat thymectomy in chronic

- refractory myasthenia gravis. *Neurology* 1991; 41: 923-924
188. Milton H. Mediastinal surgery. *The Lancet* 1897; 2: 872-875
189. Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samrri K. Procalcitonin and c-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 1998; 24: 185-188
190. Mineo TC, Pompeo E, Ambrogi V. To the editor: Video-assisted thoracoscopic thymectomy: from the right or from the left? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 516-517
191. Mineo TC, Pompeo E, Ambrogi V, Sabato AF, Bernardi G, Casciani CU. Adjuvant pneumomediastinum in thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1210-1212
192. Mineo TC, Pompeo E, Lerut TE, Bernardi G, Coosemans W, Nofroni I. Thoracoscopic thymectomy in autoimmune myasthenia: results of left-sided approach. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1537-1541
193. Monden Y, Nakahara K, Fujii Y, Hashimoto J, Ohno K, Masaoka A, Kawashima Y. Myasthenia gravis in elderly patients. *Ann Thorac Surg* 1985; 39: 433-436
194. Mönig SP, Türler A, Raab M. Transsternale Thymektomie bei Myasthenia gravis und Thymom. *Zentralbl Chir* 1995; 120: 963-968
195. Mountz JD. Significance of increased circulating proteasome in autoimmune disease. *J Rheumatol* 2002; 29: 2027-2030
196. Mulder DG. Effect of thymectomy in patients with MG: a 16-years experience. *Am J Surg* 1974; 128: 202-206
197. Mulder DG. Extended transsternal thymectomy. *Techn Mediast Surg* 1996; 6: 95-103
198. Mulder DG, Graves M, Herrman C. Thymectomy for myasthenia gravis: recent observations and comparisons with past experience. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 551-555
199. Mulder DG, Herrman C, Keesey J, Edwards H. Thymectomy for myasthenia gravis. *Am J Surg* 1983; 146: 61-66
200. Mullen B, Richardson J. Primary anterior mediastinal tumors in children and adults. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 388-345
201. Müller-Hermelink HK, Marino M, Palestro G. Pathology of thymic epithelial tumors. *Curr Top Pathol* 1986; 75: 207-268
202. Müller-Hermelink HK, Marx A, and Kirchner T. Thymus. In Damjanov I and Lindner J Anderson Pathology, 1218-1243. St. Louis: 1996
203. Myasthenia gravis clinical study group. A randomised clinical trials comparing prednisone and azathioprine in myasthenia gravis. Results of the second interim analysis. *J Neurol Neurosurg Psych* 1993; 56: 1157-1163
204. Nakajima J, Shindo G, Miyairi T, Murakami R, Kohno T, Morizuki O, Furuse A. Respiratory failure after thymectomy in myasthenia gravis: evaluation of preoperative influencing factors and preventive managements against postoperative respiratory dysfunction. *Kyobu Geka* 1989; 42: 737-741
205. Newsom-Davis J, Pinching AJ, Vincent A. Function of circulating antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: investigation by plasma exchange. *Neurology* 1987; 28: 266-272
206. Ng JWT, Yeung GHC, Cheng DPW. To the Editor: Video-assisted thymectomy in patients with myasthenia gravis: lateral versus supine position. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 265
207. Nieto IP, Robledo JP, Pajuelo MC, Montes JAR, Giron JG, Alonso JG, Sancho LG. Prognostic factors for

- myasthenia gravis treated by thymectomy: review of 61 cases. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1568-1571
208. Nilsson E, Perttuneb K, Kalso E. Intrathecal morphine for post-sternotomy pain in patients with myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 549-556
209. Nix HWA, Große-Höötman, Kirchner T, and Marx A. Management of thymectomised myasthenic patients. In Marx A and Müller-Hermelink HK *Epithelial Tumors of the Thymus. Pathology, Biology, Treatment.*, 351-356. New York and London: Plenum Press 1997
210. Novellino L, Longoni M, Spinelli L, Andretta M, Cozzi M, Faillace G, Vitellaro M, De Benedetti D, Pezzuoli G. "Extended" thymectomy without sternotomy, performed by cervicotomy and thoracoscopic technique in the treatment of MG. *Int Surg* 1994; 79: 378-381
211. Nussbaum M. Management of MG by extended thymectomy with anterior mediastinal dissection. *Surgery* 1992; 112: 681-688
212. Obiditsch RA. Beitrag zur Kenntnis der Thymusgeschwülste, im besonderen derjenigen bei Myasthenie. *Virch Arch Path Anat Physiol* 1937; 300: 319-341
213. Ohzato H, Yoshizaki K, Nishimoto N, Ogata A, Tagoh H, Monden M. Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery. *Surgery* 1992; 111: 201-209
214. Okumura M, Miyoshi S, Fujii Y. Clinical and functional significance of WHO classification on human thymic epithelial neoplasms: a study of consecutive 146 tumors. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 103-110
215. Okumura M, Ohta M, Tateyama H. The World Health Organization histologic classification system reflects the oncological behaviour of thymoma: a clinical study of 273 patients. *Cancer* 2002; 94: 624-632
216. Olanow CW. Thymectomy as primary therapy in MG. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 505: 595-606
217. Olanow CW, Wechsler AS, Roses AD. A prospective study of thymectomy and serum acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. *Ann Surg* 1982; 196: 113-121
218. Oosterhuis HJGH. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study. *J Neurol Neurosurg Psych* 1989; 52: 1121-1127
219. Oppenheim H. Weiterer Beitrag zur Lehre von der Acuten Nicht-Eitrigen Encephalitis und der Polioencephalitis. *Deutsche Zeitschr f Nervenheilkunde* 1899; 15: 1-27
220. Ortega AE, Peters JH, Incarbone R, Estrada L, Ehsan A, Kwan Y, Spencer CJ, Moore-Jeffries E, Kuchta K, Nicoloff JT. A prospective randomized comparison of the metabolic and stress hormonal responses of laparoscopic and open cholecystectomy. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 249-256
221. Osorio A, Vara-Thorbeck R, Rosell J, Osorio C, Ortega E, Ruiz-Requena E. Dehydroepiandrosterone sulfate and growth axis hormones in patients after surgery. *World J Surg* 2002; 26: 1079-1082
222. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med* 1971; 38: 497-537
223. Otto H. *Pathologie des Thymus*. 106-115. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1984
224. Padua L, Evoli A, Aprile I, Caliandro P, Mazza S, Padua R, Tonali P. Health-related quality of life in patients with myasthenia gravis and the relationship between patient-oriented assessment and conventional measurements. *Neurol Sci* 2001; 22: 363-369

225. Pairolero PC. Invited commentary to: Thoracoscopic resection of an anterior mediastinal tumor. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 142-144
226. Pairolero PC. Reply to the letter: Thoracoscopic thymoma resection. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 561-568
227. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B, FRCP, Myasthenia Gravis Study Group. A randomized double-blind trial of prednisolon alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 1998; 50: 1778-1783
228. Papatestas AE. Prognosis in occult thymomas in MG following transcervical thymectomy. *Arch Surg* 1987; 122: 1352-1356
229. Papatestas AE, Cooper JD, Jaretzki A III, Mulder DG. Symposium: thymectomy for myasthenia gravis. *Contemp Surg* 1989; 34: 65-86
230. Papatestas AE, Gabriel G, Kornfeld P. Comparison of the results of the transcervical and transsternal thymectomy in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1981; 377: 766-778
231. Papatestas AE, Genkins G, Kornfeld P, Eisenkraft JB, Fagerstrom RP, Pozner J, Aufses AH. Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg* 1987; 206: 79-88
232. Papatestas AE, Osserman KE, Kark AE. The relationship between thymus and oncogenesis. A study of the incidence of non thymic malignancy in myasthenia gravis. *Br J Cancer* 1971; 25: 635-645
233. Parker CA. Surgery of the thymus gland. Thymectomy report of fifty operated cases. *Am J Dis Child* 1913; 5: 89-122
234. Penn AS, Jaretzki A III, Wolff M, Chang HW, Tennyson V. Thymic abnormalities: antigen or antibody? Response to thymectomy in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1981; 377: 789-791
235. Perlo S, Amason B, Castleman B. The thymus gland in elderly patients with myasthenia gravis. *Neurology* 1975; 25: 294-295
236. Perlo VP, Poskanzer DC, Schwab RS, Viets HR, Osserman KE, Genkins G. Myasthenia gravis: evaluation of treatment in 1355 patients. *Neurology* 1965; 16: 431-439
237. Pirskanen R. Genetic aspects in myasthenia gravis. A family study of 264 Finnish patients. *Acta Neurol Scand* 1977; 56: 365-388
238. Platter F. Observationum in hominis affectibus plerisque.... In König L Book I, 172. 1614
239. Pompeo E, Nofroni I, Iavicoli N, Mineo TC. Thoracoscopic completion thymectomy in refractory nonthymomatous myasthenia. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 918-923
240. Ponseti JM, Espin E, Fort JM, Vicens C, and Armengol M. Our approach in the preparation for thymectomy in myasthenia gravis. In Marx A and Müller-Hermelink HK 305-314. New York: Plenum Press 1997
241. Popescu I, Tomulescu V, Ion V, Tulbure D. Thymectomy by thoracoscopic approach in myasthenia gravis. *Surg Endosc* 2002; 16: 679-684
242. Putman MT, Wise RA. Myasthenia gravis and upper airway obstruction. *Chest* 1996; 109: 400-404
243. Radwan L, Koziorowski A, Zoltowski M. Effect of thymectomy on pulmonary function in patients with generalized myasthenia gravis. *Pneumonol Pol* 1986; 54: 358-362
244. Redmond HP, Watson RW, Houghton T, Condron C, Watson RG, Bouchier-Hayes D. Immune function in patients undergoing open versus laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg* 1994; 129: 1240-1246
245. Regan JJ, McAfee PC, and Mack MJ. Atlas of Endoscopic Spine Surgery. 215-232. Quality Medical Publishing, St. Louis 1995

-
246. Rehn L. Compression from the thymus gland and resultant death (excerpts from the transaction of the German Congress of Surgery, April 1906). *Ann Surg* 1906; 44: 760-768
247. Remes-Troche JM, Téllez-Zenteno JF, Estanol B, Garduno-Espinoza J, García-Ramos G. Thymectomy in myasthenia gravis: response, complications, and associated conditions. *Arch Med Res* 2002; 33: 545-551
248. Richardson J, Sabanathan S, Shah R. Post-thoracotomy spirometric lung function: the effect of analgesia. *J Cardiovasc Surg* 1999; 40: 445-456
249. Riem L. Symptomatisch und kausal: zwei Eckpfeiler der Myasthenietherapie - Expertenmeeting, veranstaltet von der ICN Pharmaceuticals Germany GmbH, Frankfurt 2002. *Nervenheilkunde* 2002; 21 (Verlagsbeilage): 7-8
250. Ringelstein EB, Scheld HH, Semik M. Myasthenia gravis: eine interdisziplinäre Herausforderung. *Z Herz Thorax Gefäßchir* 1998; 12: 241-242
251. Robertson NP, Deans J, Compston DAS. Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. *J Neurol Neurosurg Psych* 1998; 65: 492-496
252. Rodriguez JM, Gomez MR, Howard FM jr, Taylor WF. Myasthenia gravis in children: long-term follow-up. *Ann Neurol* 1983; 13: 504-510
253. Rosai J and Levine GD. Tumors of the thymus: atlas of tumor pathology. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC 1976
254. Rosai J and Sobin LH. Histological typing of tumors of the thymus: international histological classification of tumours. Springer, New York 1999
255. Rosenberg M, Jaregui WO, DeVega ME, Errera MR, Roncoroni AJ. Recurrence of thymic hyperplasia after thymectomy in myasthenia gravis. *Am J Med* 1983; 74: 78-82
256. Roviario G, Rebuffat C, Varoli F, Vergani C, Maciocco M, Scalambra SM. Videothoroscopic excision of mediastinal masses: indications and technique. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1679-1684
257. Roviario G, Varoli F, Nucca O, Vergani C, Maciocco M. Videothoroscopic approach to primary mediastinal pathology. *Chest* 2000; 117: 1179-1183
258. Rückert JC. Die Technik der thorakoskopischen Thymektomie. VIDEO 30500-001 DV, DVD 30500-001 DD; Mediathek der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 2002. mediathek@aesculap-akademie.de
259. Rückert JC, Czyzewski D, Pest S, Müller JM. Radicality of thoracoscopic thymectomy - an anatomical study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 735-736
260. Rückert JC, Gellert K, Einhäupl KM, Müller JM. Die thorakoskopische Thymektomie zur Behandlung der Myasthenia gravis. *Zentralbl Chir* 1998; 123: 506-511
261. Rückert JC, Gellert K, Müller JM. Operative technique for thoracoscopic thymectomy. *Surg Endosc* 1999; 13: 943-946
262. Rückert JC, Gellert K, Rudolph B, Einhäupl KM, Müller JM. Thorakoskopische Thymektomie wegen Myasthenie bei Thymom. *Akt Chir* 1996; 31: 55-57
263. Rückert JC, Sobel HK, Göring S, Einhäupl KM, Müller JM. Matched-pair comparison of three different approaches for thymectomy in myasthenia gravis. *Surg Endosc* 2003; 17: 711-715
264. Rückert JC, Walter M, Müller JM. Pulmonary function after thoracoscopic thymectomy versus median sternotomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1656-1661
265. Sabanathan S, Eng J, Mearns AJ. Alterations in respiratory mechanics following thoracotomy. *J R Coll Surg Edinb* 1990; 35: 144-150

-
266. Sabbagh MN, Garza JS, Patten B. Thoracoscopic thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1995; 18: 1475-1477
267. Sacco M, Valenti G, Corvi Mora P, Wu FC, Ray DW. DHEA, a selective glucocorticoid receptor antagonist: its role in human system regulation and metabolism. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 81-82
268. Sauerland S, Rodriguez-Fischer E, Stock S, Lempa M, Neugebauer E. Pain as outcome variable in clinical trials - what reduction in pain is relevant to the patient? *Langenbeck's Arch Surg* 1999; Suppl. 1: 657-660
269. Savcenko M, Wendt GK, Prince SL, Mack MJ. Video-assisted thymectomy for myasthenia gravis: an update of a single institute experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 978-983
270. Scadding GK, Thomas HC, Havard CWH. The immunological effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Clin Exp Immunol* 1979; 36: 205-213
271. Scadding GK, Vincent A, Newsom-Davis J, Henry K. Acetylcholin receptor antibody synthesis by thymic lymphocytes: correlation with thymic histology. *Neurology* 1981; 31: 935-943
272. Schulze W, Laczkovics A, Richter J, Sinder E. Thymectomy in myasthenia gravis - the status quo. *Chirurg* 1999; 69: 1345-1351
273. Schumacher E, Roth J. Thymektomie bei einem Fall von Morbus Basedowi mit Myasthenie. *Grenzgeb d Med u Chir* 1912; 25: 746-765
274. Schumm F, Wiethölter H, Fateh-Moghadam A, Dichgans J. Thymectomy in myasthenia gravis with pure ocular symptoms. *J Neurol Neurosurg Psych* 1985; 48: 332-337
275. Schumpelick V. Thymektomie bei Myasthenia gravis: Indikation-Technik-Ergebnisse. *Akt Chirurgie* 1982; 17: 175
276. Schuurman HJ, van de Wijngaert FP, Delvoye L, McClure JE, Goldstein AL, Kater L. Heterogeneity and age dependency of human thymus reticulo-epithelium in production of thymosin components. *Thymus* 1985; 7: 13-23
277. Schwab RS, Leland CC. Sex and age in myasthenia gravis as critical factors in incidence and remission (spontaneous and following thymectomy). *J Amer Med Ass* 1953; 153: 1270
278. Schwenk W, Böhm B, Witt CH, Junghans T, Gründel K, Müller JM. Pulmonary function following laparoscopic or conventional colorectal resection. A randomized controlled evaluation. *Arch Surg* 1999; 134: 6-12
279. Schwenk W, Jacobi C, Mansmann U, Böhm B, Müller JM. Inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resection - results of a prospective randomized trial. *Langenbeck's Arch Surg* 2000; 385: 2-9
280. Schwenk W, Mall JW, Neudecker J, Müller JM. One visual analogue pain score is sufficient after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2002; 89: 114-115
281. Semik M, Christiansen S, Tian TDT, Scheld HH. Surgical aspects of thymectomy in myasthenia gravis. *Z Herz Thorax Gefäßchir* 1998; 12: 262-270
282. Sempowski GD, Thomasch JR, Gooding ME, Hale LP, Edwards LJ, Cialfoni E, Sanders DB, Massey JM, Douek DC, Koup RA, Haynes B. Effect of thymectomy on human peripheral blood T cell pools in myasthenia gravis. *J Immunol* 2001; 166: 2808-2817
283. Seybold ME. Thymectomy in childhood myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 841: 731-741
284. Shibuya N, Sato T, Osame M, Takegami T, Doi S, Kawanami S. Immunoabsorption therapy for myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psych* 1994; 57: 578-581

285. Shields TW. Primary tumors and cysts of the mediastinum. In Shields TW, LoCicero III J, and Ponn RB General Thoracic Surgery, 2181-2205. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 1989
286. Sietses C, Wiezer MJ, Eijsbouts QAJ, Beelen RHJ, van Leeuwen PAM, vom Blomberg BME, Meijer S, Cuesta MA. A prospective randomized study of the systemic immune response after laparoscopic and conventional Nissen fundoplication. *Surgery* 1999; 126: 5-9
287. Simpson JA. An evaluation of thymectomy in myasthenia gravis. *Brain* 1958; 81: 112-144
288. Simpson JA, Behan PO, Dick HM. Studies on the nature of autoimmunity in myasthenia gravis. Evidence for an immunodeficiency type. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 274: 382-389
289. Slater G, Papatestas AE, Jenkins G, Kornfeld P, Horowitz SH, Bender A. Thymomas in patients with myasthenia gravis. *Ann Surg* 1978; 188: 171-174
290. Sloan HE. The thymus in myasthenia gravis. *Surgery* 1943; 13: 154-174
291. Sommer N, Willcox N, Harcourt GC, Newsom-Davis J. Myasthenic thymus and thymoma are selectively enriched in acetylcholine receptor-reactive T cells. *Ann Neurol* 1990; 28: 312-319
292. Späth G. Thymome - eine retrospektive Studie über 48 Fälle. *Chirurg* 1987; 58: 529-536
293. Steinmann GG, Müller-Hermelink HK. Lymphocyte differentiation and its microenvironment in the human thymus during aging. *Monogr Dev Biol* 1984; 17: 142-155
294. Stubhaug A and Breivik H. Postoperative analgesic trials: some important issues. In Breivik H Postoperative Pain Management, 555-584. London: Baillière Tindall 1995
295. Sugarbaker DJ. Thoracoscopy in the management of anterior mediastinal masses. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 653-656
296. Takeo S, Sakada T, Yano T. Video-assisted extended thymectomy in patients with thymoma by lifting the sternum. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1721-1723
297. Tilg H, Trehu E, Atkins MB. Interleukin-6 (IL-6) as an antiinflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. *Blood* 1994; 83: 113-118
298. Tindall RSA, Rollins JA, Phillips JT. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1987; 316: 719-724
299. Tonali P, Padua L, Padua R, Sanguinetti C, Romanini E, Amadio P. Outcome research and patient-oriented in the multiperspective assessment of neurological and musculoskeletal disorders. *Ital J Neurol Sci* 1999; 20: 139-140
300. Trastek VF. Thymectomy. In Kaiser LR, Kron IL, and Spray TL Mastery of cardiothoracic surgery, 105-111. Philadelphia: Lippincott-Raven 1998
301. Tripathi M, Srivastava K, Misra SK, Puri GD. Peri-operative management of patients for video assisted thoracoscopic thymectomy in myasthenia gravis. *J Postgrad Med* 2001; 47: 258-261
302. Tsuchida M, Yamato Y, Souma T, Yoshiya K, Watanabe T, Aoki T, Hayashi J. Efficacy and safety of extended thymectomy for elderly patients with myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1563-1567
303. Uchiyama A, Shimizu S, Murai H, Kuroki S, Okido M, Tanaka M. Infrasternal mediastinoscopic thymectomy in myasthenia gravis: surgical results in 23 patients. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1902-1905
304. Veau V. Ablation du thymus: technique-resultats. *Presse Med* 1910; 29: 257-260

-
305. Veau V. Rapport sur la Chirurgie du Thymus. Comptes Rendu, Association Francaise de Pediatrie 1910; 1: 77-126
306. Venuta F, Rendina EA, De Giacomo T, Della Rocca G, Antonini G, Ciccone AM, Ricci C, Coloni GF. Thymectomy for myasthenia gravis: a 27-year experience. Eur J Cardio-thorac Surg 1999; 15: 621-625
307. Vesalius A. De Humani Corporis Fabrica. In Sanders JB and O'Malley CD Illustrations from the works of Andreas Versalius of Brussels, book 6, Cleveland and New York: The World Publishing Co 1543
308. Viets HR. Thymectomy in myasthenia gravis. Br Med J 1950; 1: 139-147
309. von Haberer H. Zur klinischen Bedeutung der Thymusdrüse. Arch Klin Chir 1917; 109: 193-248
310. Walker MB. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. Lancet 1934; 1: 1200-1201
311. Waller DA, Forty J, Morritt GN. Video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy for spontaneous pneumothorax. Ann Thorac Surg 1994; 58: 372-376
312. Ware JE, Sherbourne C. The MOS 36-item short-form survey (SF-36): I: Conceptual framework and items selection. Med Care 1992; 30: 473-483
313. Weigert C. Pathologisch-anatomischer Beitrag zur Erb'schen Krankheit (Myasthenia gravis). Neurol Centralbl 1901; 20: 597-601
314. Weinberg A, Gelijns A, Moskowitz A, Jaretzki III A. Myasthenia gravis: outcome analysis. www.neurology.org 2000;
315. Wekerle H, Ketelsen UP. Intrathymic pathogenesis and dual genetic control of myasthenia gravis (hypothesis). Lancet 1977; 1: 678-680
316. Wekerle H, Müller-Hermelink HK. The thymus in myasthenia gravis. Curr Top Pathol 1986; 75: 179-206
317. Wekerle H, Paterson B, Ketelsen UP, Feldman M. Striated muscle fibres differential in monolayer cultures of adult thymus reticulum. Nature 1975; 256: 493-494
318. Whyte RI, Kaplan DK, Deegan SP, Donnelly RJ. Cervical thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. J R Coll Surg Edinb 1989; 34: 74-78
319. Wilkins KB, Bulkley GB. Thymectomy in the integrated management of myasthenia gravis. Adv Surg 1999; 32: 105-133
320. Willcox N. Myasthenia gravis. Curr Opin Immunol 1993; 5: 910-917
321. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. Neurology 1999; 52: 1487-1489
322. Wolff H, Naundorf M. Spätergebnisse nach Thymektomie bei Myasthenia gravis - Erfahrungsbericht von 130 Fällen. Z Herz Thorax Gefäßschir 1987; 1: 97-102
323. Wright GM, Barnett S, Clarke CP. Video-assisted thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis. Intern Med J 2002; 32: 367-371
324. Xing Z, Gauldie J, Cox G, Baumann H, Jordana M, Lei XF. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory response. J Clin Invest 1998; 101: 311-320
325. Yamada T, Hisanaga M, Nakajima Y, Kanehiro H, Watanabe A, Ohyama T, Nishio K, Sho M, Nagao M, Harada A, Matsushima K, Nakano H. Serum Interleukin-6, Interleukin-8, hepatocyte growth factor, and nitric oxide changes during thoracic surgery. World J Surg 1998; 22: 783-790

-
326. Yamazaki Z, Fujimori Y, Takahara T. Efficiency and biocompatibility of a new immunosorbent. *Trans Am Soc Artificial Organs* 1982; 28: 318-323
327. Yim APC. To the editor: Thoracoscopic thymectomy: which side to approach? *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 584-585
328. Yim APC. Paradigm shift in surgical approaches to thymectomy. *ANZ J Surg* 2002; 72: 40-45
329. Yim APC, Chan TC, Lee TW, Wan YP, Ho JKS. Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry in the treatment of symptomatic malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1655
330. Yim APC, Ho JKS. Video-assisted subxiphoid pericardiectomy. *J Laparoendosc Surg* 1995; 193
331. Yim APC, Ho JKS, Lee TW, Chung SS. Thoracoscopic management of pleural effusion revisited. *Aust N Z J Surg* 1995; 65: 308
332. Yim APC, Izzat MB, Lee TW, Wan S. Video-assisted thoracoscopic thymectomy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 5: 18-20
333. Yim APC, Izzat MB, Wan S, International VATS study group. Video-assisted thoracic surgery: its role in current thoracic surgical practice worldwide. *Chest* 1998; 114: S390
334. Yim APC, Kay RLC, Ho JKS. Video-assisted thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis. *Chest* 1995; 108: 1440-1443
335. Yim APC, Kay RLC, Izzat MB, Ng SK. Video-assisted thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis. *Sem Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 11: 65-73
336. Yim APC, Lee TW, Izzat MB, Wan S. Place of video-thorascopy in thoracic surgical practice. *World J Surg* 2001; 25: 157-161
337. Yim APC, Liu HP. Complications and failures from video-assisted thoracic surgery: experience from two centers in Asia. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 538
338. Yim APC, Wan S, Lee TW, Arifi AA. VATS lobectomy reduces cytokine responses compared with conventional surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 243-247
339. Yoshino I, Hashizume M, Shimada M, Tomikawa M, Sugimachi K. Video-assisted thoracoscopic extirpation of a posterior mediastinal mass using the da Vinci computer enhanced surgical system. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1235-1237
340. Yoshino I, Hashizume M, Shimada M, Tomikawa M, Tomiyasu M, Suemitsu R, Sugimachi K. Thoracoscopic thymectomy with the da Vinci computer-enhanced surgical system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 783-785
341. Yoshino I, Hashizume M, Shimada M, Tomikawa M, Tomiyasu M, Suemitsu R, Sugimachi K. Thoracoscopic thymectomy with the da Vinci computer-enhanced surgical system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 783-785
342. Younger DS, Braun NM, Jaretzki A III, Penn AS, Lovelace RE. Myasthenia gravis: determinants for independent ventilation after transsternal thymectomy. *Neurology* 1984; 34: 336-340
343. Younger DS, Worrall BB, Penn AS. Myasthenia gravis: historical perspective and overview. *Neurology* 1997; 48: S1-S7
344. Zambudio AR, Lanzas JT, Calvo MJR, Barba EM, Paricio PP. Thymolipomas in association with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 825-826
345. Zeldowicz LR, Saxton GD. Myasthenia gravis: comparative evaluation of medical and surgical treatment. *Canad Med Ass* 1969; 101: 609-614

-
346. Zeng LQ. The changing patterns of occurrence and management in primary mediastinal tumors and cysts in the People's Republic of China. Surg Gynecol Obstet 1988; 166: 55-59

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

abs.	absolut
Ach	Acetylcholin
AchR	Acetylcholinrezeptor
ADL	activities of daily living
AK	Antikörper
ASA	American Society of Anesthesiology
aThx	Thymektomie über antero-laterale Thorakotomie
Ch	Chemotherapie
CrP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
diff.	differentiell (Anteil im Differentialblutbild)
DHEAS	Dihydroepiandrosteronsulfat
EMG	Elektromyogramm
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen
FVC	funktionelle Vitalkapazität
Gpt./l	Gigapartikel pro Liter
KG	Körpergewicht
konv.	Konventionelle
ICR	Intercostalraum
IL	Interleukin
ITS	Intensivtherapiestation
IVIg	intravenöses Immunglobulin
J	Jahre
m	männlich
MG	Myasthenia gravis
MGFA	Myasthenia gravis Foundation of America
MSAB	Medical Scientific Advisory Board
N.	Nervus
Oss.	Osserman
PCA	patientenkontrollierte Analgesie
PCT	Procalcitonin
PEF	maximaler expiratorischer Fluß
RX	Radiotherapie
SD	Standardabweichung
SFEMG	Einzelfaser-EMG
TNF- α	Tumornekrosisfaktor alpha

Thx	Thymektomie
tThx	Thorakoskopische Thymektomie
sThx	Thymektomie über mediane Sternotomie
VAS	visuelle Analogskala
VATS	videoassistierte Thoraxchirurgie (video-assisted thoracic surgery)
VC	Vitalkapazität
w	weiblich
WDTC	Well-differentiated thymic carcinoma
WHO	World Health Organization

Parameterliste1. Patientenstammdaten2. Anamnese

Aufnahmedatum

Geschlecht

Größe, Gewicht

Symptome: okuläre, bulbäre, systemische

Therapiestatus der MG aller Patienten vor Thx:

Keine Therapie

Zustand nach Thymektomie

Cholinesteraseinhibitoren

Prednison und andere Immunsuppressiva

Plasmapherese

Immunadsorption

Immunglobuline

Andere Therapieform

Zeitpunkt der Erstdiagnose, bzw. des Auftretens erster Symptome

3. Präoperative Befunde

Röntgen-Thorax in 2 Ebenen

Thorakales CT

Myasthenie-Diagnostik: Decrement-Test

Einzelfaser-EMG

Tensilon-Test

ADL-Score

Spezifische Laborparameter

Lungenfunktionsparameter

Osserman-Klassifikation [210]

Stadium	Klinik
I	oculäre Form (Ptose, Doppelbilder)
IIa	milde Generalisation der Myasthenia gravis (oculäre Schwäche, teilweise Ausdehnung auf die Skelettmuskulatur/bulbäre und Atemmuskulatur nicht involviert)
IIb	mäßige bis schwere Generalisation der Myasthenia gravis (Progression zu generalisierter Ausdehnung auf die bulbäre und Skelettmuskulatur/Dysarthrie, Dysphagie, erschwertes Kauen)
III	akut aufgetretende, schwere, generalisierte Myasthenia gravis mit Beteiligung der Atemmuskulatur
IV	Spätentwicklung einer schweren, generalisierten Myasthenia gravis

4. Operationsverfahren

OP-Verfahren: tThx, sThx

Zugang: rechtsthorakal, linksthorakal, beidseitig

Anzahl der Throkare

Zeiten: OP-Datum

OP-Dauer

Komplikationen: Blutungen

Läsionen

Andere

5. Pathohistologische Daten

MG ja/nein

Thymushistologie: Größe/Gewicht

Klassifikation der nicht-tumorösen OP-Präparate

Klassifikation der Thymome nach Masaoka [177]

Stadium	Makroskopische und histologische Befunde
I	makroskopisch vollständig abgekapselt, histologisch keine Kapselinfiltration
II	makroskopische Invasion in das parathymische Fettgewebe oder die mediastinale Pleura oder mikroskopische Kapselinfiltration
III	makroskopische Invasion in die angrenzenden Organe
IVa	pleurale oder perikardiale diffuse Infiltration
IVb	lymphogene oder hämatogene Metastasen

Histogenetische Klassifikation

Klinisch-pathologisch (Rosai/Levine) [253]	WHO (2000) [254]	Histogenetik (Müller-Hermelink) [201]
Benigne	A	Medullär
	AB	Gemischt
Maligne-I	B1	Prädominant kortikal
	B2	Kortikal
	B3	WDTC
Maligne-II	C	Karzinom/Karzinoid (8 Subtypen)

6. Postoperativer Verlauf

Kaplan-Meier-Analyse der vollständigen Remission der MG

Quantitative Analyse zur Beurteilung der Krankheitsschwere der MG

Therapiestatus der Patienten 1, bzw. 2 Jahre nach Thx:

Stabile Vollremission

Medikamentöse Remission

Minimale Symptome

Verbesserung

Keine Veränderung

Verschlechterung

Exacerbation

Tod durch MG

Lungenfunktion bis zum 6. postoperativen Tag

Schmerzmittelverbrauch/subjektives Schmerzempfinden bis eine Woche nach OP

Chronische Beschwerden

Beurteilung der Narbenkosmetik

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

gemäß Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte;
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- der Bewerberin oder dem Bewerber die geltende Habilitationsordnung bekannt ist,

.....
Datum

.....
Unterschrift

Danksagung

Ohne die Hilfe und die Ratschläge eines großen Personenkreises hätte die vorliegende Arbeit nicht zustande kommen können. Allen direkt oder indirekt an der Erstellung der Arbeit Beteiligten möchte ich danken.

Herrn Prof. J.M. Müller, Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Charité, Campus Mitte, gilt mein aufrichtiger Dank für die Förderung meiner wissenschaftlichen Arbeit, den Rat zum Konzept und seine wohlmeinende Ungeduld bezüglich der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit.

Herrn Holger Sobel danke ich für seinen unermüdlichen Einsatz und die überaus wertvolle Hilfe bei der Durchführung und Dokumentation der meisten Untersuchungen.

Mein besonderer Dank gebührt Herrn Prof. K. Gellert, Chefarzt der Chirurgischen Klinik des Oskar-Ziethen-Krankenhauses, Berlin, für die enge Begleitung einer wichtigen Anfangsetappe der Arbeit und die stets anregende Diskussion.

Herrn Prof. K.M. Einhäupl, Direktor der Klinik für Neurologie der Charité, Herrn Dr. R. Zschenderlein, Oberarzt der Klinik für Neurologie der Charité und Herrn Dr. M. Egert, Oberarzt der Klinik für Neurologie der Charité, sowie allen Kollegen und Schwestern der neurologischen Stationen in der Charité, gilt mein besonderer Dank für die enge Zusammenarbeit, die eine sehr wesentliche Grundlage der vorliegenden Arbeit bildete.

Ohne die versierte anästhesiologische Begleitung der Thymektomien wären die erreichten Ergebnisse nicht denkbar gewesen. Stellvertretend für alle beteiligten Kollegen der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité danke ich an dieser Stelle Frau Dr. med. A. Bloch, Oberärztin der Klinik.

Die uneingeschränkte Unterstützung durch Frau Kulawik, leitende medizinisch-technische Assistentin des Lungenfunktionslabors der Klinik für Kardiologie, Pulmologie und Angiologie der Charité, hatte maßgeblichen Anteil an wesentlichen Ergebnissen der Arbeit.

Herrn Prof. H.D. Volk, Direktor des Instituts für Klinische Immunologie der Charité, Herrn PD Dr. W.D. Döcke, Schering AG, Berlin, vormals Institut für Klinische Immunologie der Charité, Herrn PD Dr. F. Kern, Institut für Klinische Immunologie der Charité, sowie allen beteiligten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Institutes, gilt mein Dank für die Durchführung der immunologischen Untersuchungen.

Für die stimulierende Zusammenarbeit bei der Durchführung der anatomischen Studie bin ich Frau Susanne Göhring und Herrn Dr. D. Czyzewski, zu großem Dank verpflichtet.

Für die mühevolle Aufarbeitung der Präparate der anatomischen Studie danke ich sehr Herrn Dr. S. Pest und darüberhinaus den Mitarbeitern des Pathologischen Instituts der Charité, die alle histologischen Begutachtungen der klinischen Studie vorgenommen haben.

Ich danke weiterhin Frau Keutzer, Graphikerin der Charité, und Herrn J. Zdybel für die kunstfertigen und klaren Zeichnungen zur Darstellung der einzelnen Schritte des neuen Operationsverfahrens, dessen aktuelle Standardisierung dadurch hoffentlich leichter vorstellbar wurde.

Schließlich gilt mein größter Dank meiner Familie, deren Anteil an der Realisierung der Arbeit unschätzbar ist.